

**БЕКИШ В.Я., БЕКИШ В.В.**

# **МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ И ОБЩАЯ ГЕНЕТИКА**

*Утверждено Министерством образования Республики  
Беларусь в качестве учебника для студентов высших  
учебных заведений по специальности «Стоматология»*

**Витебск  
ВГМУ  
2020**

УДК 574/578 (075.8)  
ББК 28.70я73  
Б 42

Рецензенты:  
кафедра биологии  
УО “Белорусский государственный медицинский университет”,  
(доц. В.А. Толстой);  
кафедра медицинской биологии и общей генетики  
УО “Гродненский государственный медицинский  
университет”,  
(доц. Л.С. Кизюкевич).

**Бекиш, В.Я.**

Б 42 Медицинская биология и общая генетика: учебник для студентов учреждений высшего образования по специальности стоматология : Учебник / В.Я. Бекиш, В.В. Бекиш. – 2-е изд., испр. и перер. – Витебск: Издательство ВГМУ, 2020. – 400 с.

**ISBN 978-985-580-012-6**

В учебнике отражены разделы биологии, имеющие значение в медицинском образовании врача-стоматолога. Материал изложен в соответствии с уровнями организации живого – молекулярно-генетическим, клеточным, онтогенетическим, популяционно-видовым и биосферно-биогеоценотическим. Освещены вопросы репродукции человека, принципы медико-генетического консультирования, биоэтические аспекты вопросов репродукции, генетики, трансплантации тканей и органов человека. Отражены вопросы сравнительной анатомии кожных покровов, нервной системы, челюстно-лицевой области, шейного отдела кишечной трубки позвоночных. Раскрыты вопросы общей и частной медицинской паразитологии. Рассмотрены вопросы ядовитости живых организмов. Материал учебника изложен с учетом достижений медико-биологических наук, показана взаимосвязь отдельных ее областей.

Учебник соответствует типовому учебному плану и программе, утвержденным Министерством образования Республики Беларусь (2014).

Рисунков 116, таблиц 6.

**УДК 574/578 (075.8)**  
**ББК 28.70я73**

ISBN 978-985-580-012-6

© В.Я. Бекиш, 2020

© В.В. Бекиш, 2020

© Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, 2020

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебник написан в соответствии с типовой учебной программой по медицинской биологии и общей генетике для студентов стоматологических факультетов высших учебных учреждений, утвержденной Министерством образования Республики Беларусь (2014).

Биология характеризуется быстрым ростом знаний фундаментальных и системных механизмов жизнедеятельности, возрастанием ее социальной значимости и усилением связи с жизнью общества и отдельного человека, который сам становится объектом изучения современной биологии. Изучение человека как биосоциального существа проводится в соответствии с официально признанными уровнями организации живого, что позволяет осуществить преемственность между биологией и медицинскими дисциплинами.

Раздел «Молекулярно-генетический уровень организации живого» направлен на изучение генетического материала неклеточных форм, прокариот и эукариот, характеристики нуклеиновых кислот, процессов их синтеза и кодирования наследственной информации.

Раздел «Клеточный уровень организации живого» посвящен изучению клетки как открытой системы с потоками энергии, информации и вещества. Особое внимание уделяется значению клеточной теории для медицины и проблемам клеточной пролиферации.

Раздел «Онтогенетический уровень организации живого» направлен на изучение размножения живых организмов, репродукции человека, этических и юридических аспектов вмешательства в воспроизведение человека. Закономерности наследственности и изменчивости освещаются с учетом специфики жизнедеятельности человека. Рассматриваются принципы медико-генетического консультирования, вопросы биоэтики вмешательств в наследственность человека. Изучение биологии развития направлено на познание общих закономерностей онтогенеза человека, генных, клеточных и системных механизмов гомеостаза, биоэтических аспектов при решении вопросов трансплантации тканей и органов. Освещены вопросы сравнительной анатомии челюстно-лицевой области и шейного отдела кишечной трубки позвоночных, пороки развития верхней губы, твердого неба, зубов, формирования кист и свищей околоушной области и шеи человека.

«Популяционно-видовой уровень организации живого» освещает особенности популяционной структуры человечества, его генетический полиморфизм и генетические аспекты предрасположенности людей

к соматическим заболеваниям. Рассматривается проблема генетического груза и ее значение для медицины.

«Биосферно-биогеоценотический уровень организации живого» посвящен рассмотрению проблем антропоэкологии, в частности, дифференцировке человечества на адаптивные типы. Рассматриваются биологические и социальные аспекты адаптации человека к условиям жизнедеятельности, «предболезнь-болезнь-компенсация» как возможные состояния организма. Раскрываются экологические аспекты паразитизма. Возбудители паразитарных заболеваний описываются как этиологические факторы в стоматологической патологии. Отражены вопросы этиологии, патогенеза и клиники отравлений человека ядовитыми грибами, растениями и животными.

Основной задачей курса является изучение человека как биосоциального существа с акцентом на его биологические особенности, представляющие первостепенное значение для формирования фундаментальных знаний у студента при изучении медико-биологических и стоматологических дисциплин.

При подготовке настоящего учебника использован опыт преподавания медицинской биологии и общей генетики на кафедрах Витебского и Белорусского государственных медицинских университетов. Искреннюю благодарность авторы выражают рецензентам.

*Авторы*

## **Глава I. РОЛЬ БИОЛОГИИ В СИСТЕМЕ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

### **1.1. БИОЛОГИЯ КАК ЕСТЕСТВЕННАЯ НАУКА О ЖИЗНИ**

Биология (греч. *bios* – жизнь, *logos* – наука) – наука о жизни, которая изучает жизнь как особую форму движения материи, законы ее существования и развития. Предметом биологии являются живые организмы, их строение, функции, а также природные сообщества организмов. Вместе с астрономией, физикой, химией, геологией и другими науками, изучающими природу, биология относится к числу естественных наук. Биология не является единой дисциплиной. Она является совокупностью по меньшей мере 50 дисциплин. К биологии относятся:

- а) морфологические дисциплины (анатомия, гистология), описывающие строение организмов;
- б) физиологические дисциплины (физиология клетки, физиология растений, физиология животных);
- в) общебиологические дисциплины (цитология, генетика, эволюционное учение и др.);
- г) экологические дисциплины (биогеография, паразитология);
- д) пограничные дисциплины (биохимия, биофизика, антропология, молекулярная биология, космическая биология и др.).

Биология относится к ведущим естественным наукам. Высокий уровень ее развития – необходимое условие прогресса современной медицины.

### **1.2. СВОЙСТВА И ПРИЗНАКИ ЖИВОГО. УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОГО**

Наиболее удачное определение жизни было дано Дж.Берналом: «Жизнь – это функция взаимодействия белков и нуклеиновых кислот на Земле». Этим определением допускается наличие во Вселенной других форм жизни.

К числу фундаментальных свойств, характеризующих жизнь, относят: самообновление, обусловленное потоком вещества и энергии; самовоспроизведение, обеспечивающее преемственность между сменяющимися друг друга поколениями биологических систем; саморегуляцию, базирующуюся на потоке вещества, энергии и информации. Эти свойства обеспечивают основные признаки жизни, которым можно дать следующее описание.

*Дискретность и целостность.* Органический мир целостен, т.к.

составляет систему взаимосвязанных частей, и в то же время он дискретен (лат. discretus – прерывистый). Органический мир состоит из отдельных единиц – организмов или особей. Каждый организм состоит из клеток, последние – из субклеточных структур (органелл), но функционирует как единое целое.

**Структурная организация.** Живое построено из тех же химических элементов, что и неживое, но характеризуется сложностью химических соединений, обусловленной определенной упорядоченностью на молекулярном уровне. Структурная организация – характерное свойство живого на всех уровнях его организации. Наследственная информация осуществляется генами, но ни один ген вне генотипа не определяет развитие признака. Только единство нуклеиновых кислот и белков обуславливает существование живого на Земле.

**Обмен веществ и энергии.** Основная способность живого – обмен веществ. Любой живой организм можно представить как открытую систему, поддерживающую непрерывный обмен веществ и энергии с окружающей средой. В живых организмах обмен веществ приводит к восстановлению разрушенных компонентов. Организм существует как открытая система, через которую идет непрерывный поток вещества и энергии. Структура живого непрерывно воспроизводится благодаря информации, заложенной в нуклеиновых кислотах. Живые организмы находятся в единстве с окружающей средой, а физические, химические и биологические свойства среды обеспечивают протекание всех процессов жизнедеятельности.

**Репродукция, или воспроизведение себе подобного.** Благодаря этой способности виды реально существуют в природе. Любой вид состоит из особей, каждая из которых смертна, но, благодаря размножению, жизнь вида не прекращается. Размножение всех видов, населяющих Землю, обеспечивает существование биосферы.

**Наследственность и изменчивость.** Важнейшие способности живого, связанные с передачей потомству от родителей наследственных признаков и с возможностью их изменяться под влиянием факторов среды. Наследственность обеспечивает материальную преемственность между поколениями организмов. Благодаря наследственности из поколения в поколение передаются признаки, обеспечивающие адаптацию (лат. adapto – приспосабливать) организмов к окружающей среде. Хранение и передача наследственной информации осуществляются нуклеиновыми кислотами. Изменчивость – противоположная наследственности способность, связанная с появлением признаков, несвойственных родительским особям. Признаки, обусловленные изменением структуры нуклеиновых кислот, могут или приводить к смерти нового организма, или позволяют ему выжить в

изменившихся условиях среды. Наследственная изменчивость создает предпосылки для видообразования и эволюции.

**Рост и развитие** – это способность организма расти и развиваться за счет деления клеток и их дифференцировки. Благодаря росту меняются масса и линейные размеры организма, происходит дифференцировка тканей и органов. Организм достигает половой зрелости, после чего способен к репродукции. Организмы наследуют не готовые признаки, а определенную генетическую информацию, возможность развития тех или иных свойств. Эта наследственная информация реализуется во время индивидуального развития.

**Раздражимость** – это способность живого, благодаря которому организм непрерывно контактирует с окружающей средой, другими организмами. У одноклеточных оно проявляется в виде таксисов, у растений – в виде тропизмов, настий, а у высших животных – в виде рефлексов. Благодаря этому свойству достигается уравнивание организмов с внешней средой: организмы избирательно реагируют на условия окружающей среды, способны извлекать из нее все необходимое для своего существования, а, следовательно, с ними связан столь характерный для живых организмов обмен веществ, энергии и информации. Свойство раздражимости связано с химическим строением самого субстрата жизни.

**Внутренняя регуляция и гомеостаз.** Любой организм, являясь открытой системой, сохраняет в то же время постоянство своей внутренней среды (гомеостаз) благодаря нейрогуморальной регуляции. Организмам свойственно постоянство химического состава. Саморегуляция в биологических системах осуществляется по принципу обратной связи. Так регулируются процессы считывания наследственной информации, обмена веществ, репродукции и т.д.

Современное естествознание исходит из представлений о разных уровнях организации живого, т.е. о различном проявлении форм движения материи в пределах органического мира. Выделяют следующие основные уровни организации живого.

**Молекулярно-генетический.** Элементарными структурами этого уровня являются центральные управляющие системы – коды наследственной информации, передаваемые от поколения к поколению, а элементарными явлениями – воспроизведение кодов и кодонов по принципу матрицы, производство ими первичных генных структур. Путем репликации ДНК происходит копирование заключенной в генах биологической информации, что обеспечивает преемственность и сохранность свойств организмов в ряду поколений.

**Клеточный.** Элементарной структурой этого уровня является клет-



ка, а элементарным явлением – деление клеток, их развитие. На этом уровне так же отмечается однотипность всех живых организмов. На клеточном уровне возможны биосинтез и реализация наследственной информации. Клеточный уровень у одноклеточных организмов совпадает с организменным. Этот уровень организации живого был доминирующим в архейскую эру.

**Онтогенетический.** Элементарные структуры этого уровня – организмы, а элементарные явления – онтогенез, дифференцировка и неизвестные еще в деталях механизмы, которые управляют упорядоченным во времени и пространстве индивидуальным развитием многоклеточных организмов. На организменном уровне обнаруживается многообразие форм жизни. В настоящее время на Земле обитает около 3 миллионов видов. Каждый вид состоит из отдельных индивидуумов, каждый из которых представляет элементарную единицу жизни. Вне особей в природе жизнь не существует. Нервная и гуморальная системы осуществляют саморегуляцию в организме и обуславливают определенный гомеостаз.

**Популяционно-видовой.** Элементарными структурами уровня являются популяции любого вида живых организмов, а элементарными явлениями – направленное изменение их генофонда. Последнее ведет к возникновению приспособлений и, в итоге, к видообразованию на основе естественного отбора. Популяция, в силу возможностей межпопуляционных скрещиваний, представляет собой открытую генетическую систему. Действие на генофонд популяции элементарных эволюционных факторов приводит к эволюционно значимым изменениям генофонда, которые составляют элементарные явления на данном уровне.

**Биосферно-биогеоценотический.** Элементарными структурами этого уровня являются биогеоценозы, а элементарными явлениями – переходы биогеоценозов из одного состояния, временного, неустойчивого динамического равновесия в другое. Элементарное явление на рассматриваемом уровне представлено вещественно-энергетическими круговоротами. Ведущая роль в этих круговоротах принадлежит живым организмам. Биогеоценоз – это открытая в вещественном и энергетическом плане система. Биогеоценозы, различаясь по видовому составу и характеристикам абиотической своей части, объединены на планете в единый комплекс – область распространения жизни, или биосферу. Принципиальная неделимость биосферы обуславливает необходимость решения многих проблем охраны природы и использования ее ресурсов.

Живое на планете Земля представлено в виде дискретных единиц –

организмов, каждый из которых, с одной стороны, состоит из единиц, подчиненных ему уровней организации, а с другой – сам является единицей, входящей в состав надорганизменных биологических макросистем (популяций, биогеоценозов, биосферы в целом).

Следует отметить большое сходство дискретных единиц на низших уровнях организации живого и всевозрастающее различие на высших уровнях. На молекулярно-генетическом уровне обнаруживается однообразие дискретных единиц неклеточных и клеточных форм жизни. Жизненный субстрат для всех них представлен четырьмя одинаковыми азотистыми основаниями, соединенными с пятиатомным углеводом и остатками фосфорной кислоты, образующими молекулы нуклеиновых кислот и 20-ю аминокислотами. Даже на клеточном уровне обнаруживается однотипность в строении для всех живых организмов. Однако, на организменном уровне отмечается многообразие форм жизни. Разнообразие видов – результат все усложняющихся пространственных комбинаций дискретных единиц низшего порядка, обуславливающих новые качественные особенности.

### 1.3. РОЛЬ МЕДИЦИНСКОЙ БИОЛОГИИ В ПОДГОТОВКЕ ВРАЧА-СТОМАТОЛОГА

Важность изучения медицинской биологии будущим стоматологом определяется тем, что биологические дисциплины представляют собой теоретическую основу медицины. На базе морфологических дисциплин развивается патологическая анатомия, на базе физиологии, биохимии, генетики – патологическая физиология. Такие сугубо прикладные разделы медицины, как терапия и хирургия базируются на данных анатомии, физиологии, биохимии. Эпидемиология опирается на достижения экологии, зоологии, паразитологии, микробиологии, вирусологии. Роль медицинской биологии в системе подготовки врача-стоматолога определяется формированием ею его мировоззрения, с одной стороны, и выходом во врачебную практику, с другой.

Мировоззрение врача-стоматолога складывается на основании изучения фундаментальных дисциплин – цитологии, генетики, молекулярной биологии, антропологии, экологии и эволюционного учения. Оно учит разумному бережному отношению к окружающей природе, к себе самому как к части этой природы, способствует выработке оценки последствий воздействий человека на среду обитания.

Для будущего врача-стоматолога крайне важны сведения по цитологии, патологии клетки, ее пролиферативных возможностях, наследственным болезням человека, порокам развития, болезням адаптации,

паразитарным болезням, клинике отравления ядовитыми грибами, растениями и животными, информации об использовании микотоксинов, фитотоксинов, зоотоксинов в качестве лекарственных препаратов, влиянию последствий радиоактивного загрязнения окружающей среды на здоровье человека.

Важность изучения медицинской биологии и общей генетики для будущего врача-стоматолога определяется тем, что биология это прежде всего основа медицины, успехи которой связаны с успехами биологических наук. Например, открытие Л.Пастером (1822-1895) микробного происхождения процессов гниения и брожения обусловило в медицине появление асептики и антисептики. На основе этого открытия начался поиск возбудителей заразных болезней, разработка принципов профилактики и рационального лечения инфекционных заболеваний. Открытие И.И.Мечниковым (1845-1916) явления фагоцитоза легло в основу современных представлений об иммунитете. Открытие Г.Менделем (1822-1884) законов наследования обусловило создание хромосомной теории наследственности. Открытие Дж.Уотсоном и Ф.Криком пространственной структуры молекулы ДНК (1953) стало началом эры молекулярной генетики для человека. Не случайно академик И.В. Давыдовский (1897-1968) писал: «Медицина, взятая в плане теории, – это прежде всего общая биология».

Здоровье человека в значительной степени зависит от состояния окружающей среды. Знание биологических закономерностей необходимо для научно-обоснованного отношения человека к природе, использованию ее ресурсов, охране окружающей среды, разработки принципов профилактики заболеваний, обусловленных воздействием на организм человека абиотических и биотических факторов среды.

Современная биология находится в полосе открытий, практическое и методологическое значение которых для всего человечества трудно переоценить. В известном смысле можно считать, что во многом именно от успехов в области естественных наук будут зависеть перспективы будущего человечества.

---

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОГО

---

### Глава II. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ РОЛЬ В СУЩЕСТВОВАНИИ ЖИВОГО

#### 2.1. СТРОЕНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Изучение молекулярно-генетического уровня организации живого связано с изучением структуры и функции нуклеиновых кислот. Нуклеиновые кислоты (лат. *nucleus* – ядро) – макромолекулы, впервые обнаруженные в ядрах клеток гноя Ф.Мишером в 1869г. Однако на их роль в хранении генетической информации обратили внимание лишь после работ Дж.Уотсона и Ф.Крика (1953г.). Различают дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и рибонуклеиновую кислоту (РНК). ДНК – носитель генетической информации, находится в хромосомах ядра клетки, в митохондриях, хлоропластах эукариот, в клетках прокариот, во многих вирусах. РНК служит для передачи и реализации генетической информации в клетках прокариот и эукариот. У многих вирусов РНК выполняет функцию первичного носителя генетической информации.

Мономером нуклеиновых кислот является нуклеотид, который состоит из азотистого основания, пентозы и остатка фосфорной кислоты (рис. 2.1.а). К первому атому углерода в молекуле пентозы С-1' присоединяется азотистое основание, а к пятому атому углерода С-5' с помощью эфирной связи – фосфат; у третьего атома углерода С-3' всегда имеется гидроксильная группа – ОН.

Соединение нуклеотидов в макромолекулу нуклеиновой кислоты происходит путем взаимодействия фосфата одного нуклеотида с гидроксилом другого. Между ними устанавливается фосфодиэфирная связь (рис. 2.1.б), в результате чего образуется полинуклеотидная цепь (рис. 2.1.в). Сборка полинуклеотидной цепи осуществляется при участии фермента полимеразы. Он обеспечивает присоединение фосфатной группы следующего нуклеотида к гидроксильной группе в положении 3' предыдущего нуклеотида. Поэтому наращивание полинуклеотидной цепи происходит только на одном конце, где находится свободный гидроксил в положении 3'. Начало цепи всегда несет фосфатную группу в положении 5', что позволяет выделить в ней 5'- и 3' – концы. Часть нуклеотида, состоящая из азотистого основания и

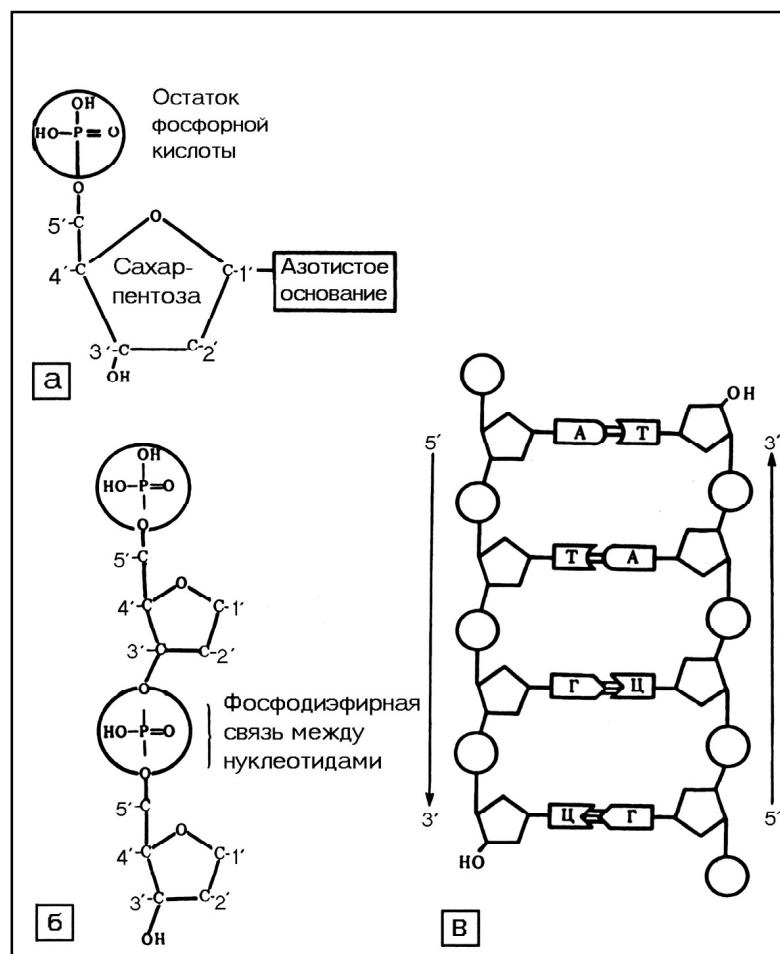


Рис. 2.1. Строение нуклеиновых кислот:

а - строение нуклеотида; б - соединение нуклеотидов в полинуклеотидную цепь; в - схема строения молекулы ДНК (по В.Н. Ярыгину).

пентозы, получила название нуклеозида. Азотистые основания бывают пуриновые – аденин и гуанин (А,Г) и пиримидиновые – тимин, цитозин и урацил (Т,Ц,У). ДНК состоит из  $2 \cdot 10^9$  и более мононуклеотидов.

Анализируя ДНК разного происхождения, Э.Чаргафф в 1949-1955 г.г. сформулировал закономерности состава ДНК, вошедшие в науку под названием правил Чаргаффа:

- а) количество аденина равно количеству тимина ( $A=T$ );
- б) количество гуанина равно количеству цитозина ( $G=C$ );
- в) количество пуринов равно количеству пиримидинов ( $G+A=C+T$ );
- г) количество оснований с 6-аминогруппами равно количеству оснований с 6-кетогруппами ( $A+C=G+T$ );
- д) соотношение оснований  $\frac{A+T}{G+C}$  является величиной строго видоспецифичной.

Эти данные послужили ключом к разгадке структуры ДНК, описанной в 1953г. Дж.Уотсоном, Ф.Криком и М.Уилкинсом, которые предложили пространственную молекулярную модель ДНК в виде двойной спирали (рис. 2.2), хорошо объясняющую физико-химические и биологические свойства ДНК и механизмы ее функции в клетке. На основании рентгеноструктурного анализа было показано, что диаметр спирали ДНК составляет 2 нм, длина шага – 3,4 нм. В каждый виток входит 10 пар нуклеотидов. Основные закономерности в строении ДНК были сформулированы учеными в виде следующих постулатов.

1. Каждая молекула ДНК состоит из двух длинных антипараллельных полинуклеотидных цепей, образующих двойную спираль, закрученную вокруг центральной оси.
2. Каждый нуклеозид (пентоза + основание без фосфорной кислоты) расположен в плоскости, перпендикулярной оси спирали.
3. Две цепи спирали скреплены водородными связями, образующимися между основаниями разных цепей.
4. Спаривание оснований высокоспецифично, пуриновые основания соединяются с пиримидиновыми и возможны пары только А:Т и Г:Ц.
5. Последовательность оснований одной цепи может значительно варьировать, но последовательность их в другой цепи должна быть комплементарна ей. Таким образом, последовательность оснований в одной цепи определяет строго комплементарную ей последовательность в другой.

Антипараллельность полинуклеотидных цепей обеспечивается соединением одной цепи 5'-концом с 3'-концом другой цепи и наоборот. За разработку пространственной молекулярной модели ДНК Дж.Уотсон, Ф.Крик и М.Уилкинс были удостоены в 1962г. Нобелевской премии.

В структурной организации молекулы ДНК можно выделить первичную структуру – полинуклеотидную цепь, вторичную структуру – две комплементарные друг другу и антипараллельные полинуклеотидные цепи, соединенные водородными связями, и третичную структуру – 3-х мерную спираль с приведенными выше пространственными характеристиками (рис. 2.2).

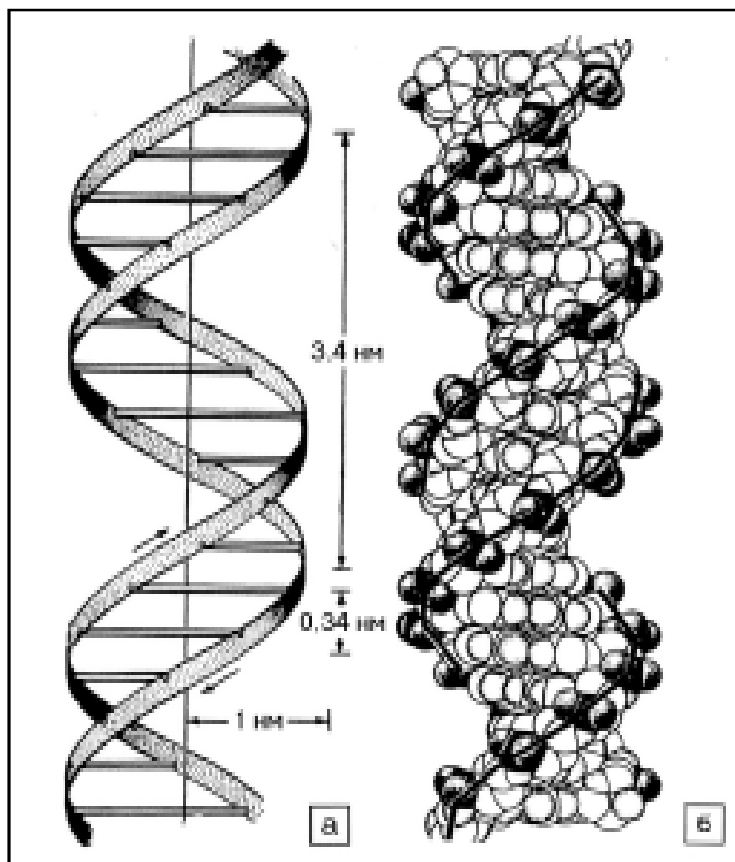


Рис 2.2. Модель ДНК, предложенная Дж. Уотсоном и Ф. Криком:  
а - схема двуцепочечной спиральной структуры; б - пространственная модель атомного строения.

ДНК способна к удвоению (репликации). Это очень сложный процесс. Сначала с помощью фермента геликазы происходит деспирализация молекулы, в результате чего удвоенная спираль ДНК в отдельных зонах расплетается, разделяясь на две цепочки, каждая из которых служит матрицей для синтеза двух комплементарных цепей. В результате образуются две молекулы ДНК, имеющие идентичную молекулярную структуру (рис. 2.3). Области расхождения полинуклеотидных цепей в зонах репликации называются репликационными вилками. В этих областях при участии фермента ДНК-полимеразы синтезируются ДНК двух новых дочерних молекул. В процессе син-

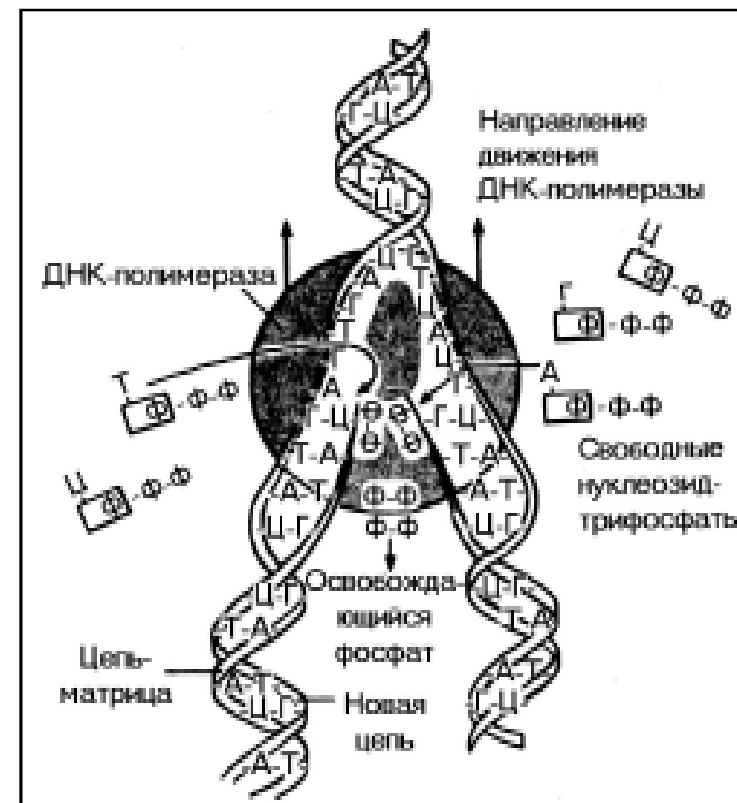


Рис. 2.3. Репликация молекулы ДНК (по Н. Грин и соавт.).

теза репликационная вилка движется вдоль материнской спирали, захватывая все новые зоны.

Фрагмент ДНК от точки начала репликации до точки ее окончания образует единицу репликации – репликон. Эукариотические хромосомы содержат большое число репликонов. В связи с этим удвоение молекулы ДНК, расположенной вдоль эукариотической хромосомы, начинается в нескольких точках. В разных репликонах удвоение может идти в разное время или одновременно. Способность ДНК-полимеразы осуществлять сборку полинуклеотида в направлении от 5'- к 3'- концу при антипараллельном соединении двух цепей ДНК означает, что процесс репликации должен протекать на них по-разному. Если на одной из матриц (3'x5') сборка новой цепи происходит от 5'-, к 3'- концу, она постоянно удлиняется на 3'- конце. Другая цепь, синтезируемая на матрице (5'x3')

должна была бы расти от 3'- к 5'- концу. Это противоречит направлению действия фермента ДНК-полимеразы. Синтез второй цепи ДНК осуществляется короткими фрагментами (фрагменты Оказаки) также в направлении 5'- к 3'- концу.

Молекула РНК – одноцепочная, в состав нуклеотидов входят азотистые основания аденин, гуанин, цитозин и вместо тимина – урацил. При петлеобразном складывании отдельные комплементарные участки могут спариваться, образуя спираль. Существует несколько видов РНК: информационная (иРНК), транспортная (тРНК) и рибосомная (рРНК).

Все виды РНК (кроме вирусных) синтезируются на молекуле ДНК путем транскрипции. При этом сначала образуется более длинный предшественник – первичный транскрипт, который затем, благодаря процессингу (англ. processing – обработка), превращается в более короткую РНК. Первичный транскрипт и промежуточные продукты процессинга известны под названием проРНК. При процессинге цепь РНК укорачивается, во-первых, за счет отщепления концевых отрезков или фрагмента из середины цепи и сплайсинга оставшихся частей (англ. gene splicing – сращивание гена), во-вторых, за счет присоединения новых концевых последовательностей нуклеотидов, в-третьих, происходит модификация нуклеотидов путем их метилирования, гидрирования.

**Транспортная РНК.** Число нуклеотидов тРНК не превышает 76-85, мол. масса равна 25-28 тыс. дальтон. тРНК составляет 10% всей клеточной РНК. Эти РНК не связаны с какими-либо частицами. При реализации генетической информации каждая тРНК присоединяет и переносит определенную аминокислоту. В результате комплементарного соединения оснований, находящихся в разных участках полинуклеотидной цепи тРНК, она приобретает структуру, напоминающую по форме лист клевера (рис. 2.4). В ней выделяют четыре части, выполняющие различные функции. Первая часть – акцепторный «стебель» образуется двумя комплементарно соединенными концевыми частями. Он состоит из семи пар оснований. 3'-конец этого стебля несколько длиннее. Он формирует одноцепочный участок, который заканчивается последовательностью ЦЦА со свободной ОН-группой. К этому концу присоединяется транспортируемая аминокислота. Три остальные части представляют собой комплементарно спаренные последовательности нуклеотидов, которые заканчиваются неспаренными участками, образующими петли. Средняя часть состоит из пяти пар нуклеотидов и содержит в центре своей петли антикодон (три нуклеотида, комплементарные кодону иРНК, кото-

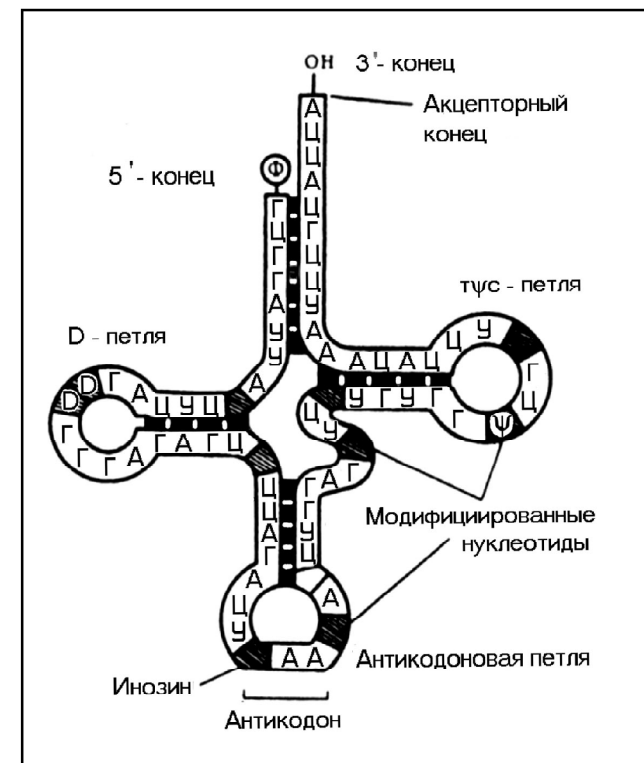


Рис 2.4. Строение молекулы тРНК (по R. W. Holley).

рый шифрует аминокислоту, транспортируемую данной тРНК к месту синтеза пептида).

Различные виды тРНК характеризуются постоянством нуклеотидной последовательности, которая чаще всего состоит из 76 нуклеотидов. Варьирование их числа связано с изменением количества нуклеотидов в дополнительной петле. Первичная структура тРНК, определяемая последовательностью нуклеотидов, формирует вторичную структуру тРНК в форме листа клевера. Вторичная структура обуславливает трехмерную третичную структуру, для которой характерно образование двух перпендикулярно расположенных двойных спиралей. Установлено существование нескольких видов тРНК, способных соединяться с одним и тем же кодоном. В результате в цитоплазме клеток встречается около 40 различных молекул тРНК, а не 61 вид по количеству кодонов. Этого количества достаточно, чтобы транспортировать 20 разных аминокислот к месту сборки полипептида в рибосоме.

*Рибосомные РНК* являются не только структурным компонентом рибосом, но и обеспечивают связывание их с определенной нуклеотидной последовательностью иРНК. Этим устанавливаются начало и рамка считывания при образовании пептидной цепи. Рибосомные РНК обеспечивают взаимодействие рибосомы и тРНК.

*Информационная или матричная (иРНК)*. Число нуклеотидов от 300 до 3 000, мол. масса до  $10^4$  тыс. дальтон, составляет около 5% всей клеточной РНК. В зависимости от необходимого количества информации молекула может быть различной величины. Она одноцепочная, но имеет комплементарно спаренные петли. По обе стороны участка молекулы, несущего информацию, находятся неинформативные последовательности: начальная последовательность (лидер) на 5' – конце и концевая последовательность на 3' – конце. Синтез иРНК начинается с обнаружения РНК-полимеразой участка в молекуле ДНК, который указывает место начала транскрипции – промотора. Две цепи ДНК в этом месте расходятся, и на одной из них фермент осуществляет синтез иРНК. Сборка нуклеотидов в цепь происходит с соблюдением их комплементарности нуклеотидам ДНК. Поскольку РНК-полимераза способна собирать полинуклеотид лишь от 5'-конца к 3'-концу матрицей для транскрипции может служить только одна из двух цепей ДНК, которая обращена к ферменту своим 3'-концом (3'x5'). Такая цепь называется кодогенной. РНК-полимераза, продвигаясь вдоль кодогенной цепи ДНК, осуществляет точное переписывание информации, пока не повстречает специфическую нуклеотидную последовательность – терминатор транскрипции, где фермент отделяется как от матрицы ДНК, так и от вновь синтезированной иРНК. Фрагмент молекулы ДНК, включающий промотор, транскрибируемую последовательность и терминатор, образует единицу транскрипции – транскриптон.

## 2.2. ОРГАНИЗАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА У НЕКЛЕТОЧНЫХ ФОРМ, ПРО- И ЭУКАРИОТ

К неклеточным формам жизни относятся вирусы и бактериофаги. Вирусы (лат. *virus* – яд) – неклеточные формы жизни, способные проникать в определенные живые клетки и размножаться только внутри этих клеток. Бактериофаги – вирусы бактерий. В вирусах присутствует всегда один тип нуклеиновой кислоты (либо ДНК, либо РНК), поэтому все вирусы делят на ДНК-содержащие и РНК-содержащие. Нуклеиновая кислота является носителем наследственной информации.

Все вирусы разделяют на простые и сложные. Простые вирусы

состоят из нуклеиновой кислоты и белковой оболочки (капсида). Сложные вирусы помимо нуклеиновой кислоты и белков капсида могут содержать липопротеиноидную мембрану, углеводы и неструктурные белки. Размеры вирусов колеблются от 15 до 350 и даже 2000 нм. Молекулярная масса вирусных ДНК достигает около  $200 \times 10^6$ , а вирусных РНК – от  $10^6$  до  $15 \times 10^6$ . Формы нуклеиновых кислот многообразны. Наряду с двухцепочными ДНК и одноцепочными РНК встречаются одноцепочные ДНК и двухцепочные РНК. ДНК могут иметь линейную и кольцевую структуры. РНК, как правило, линейны и у некоторых вирусов могут быть представлены набором фрагментов, причем каждый фрагмент несет определенную часть генетической информации, необходимой для репродукции вируса.

У прокариот наследственный материал представлен единственной кольцевой молекулой ДНК, которая располагается в цитоплазме клетки и плазмидами. У кишечной палочки длина ДНК составляет около 1 мм. Она содержит  $4 \times 10^6$  пар нуклеотидов, образующих около 4000 генов. Основная масса ДНК прокариот (около 95%) активно транскрибируется в каждый данный момент времени. У прокариот не обнаружено гистонов, обеспечивающих нуклеосомную организацию хроматина эукариот. Молекуле ДНК прокариот присуща укладка в виде петель. Она комплексируется с некоторыми гистоновыми белками, образуя нуклеоид, который менее устойчив чем хроматин эукариот.

У эукариот в интерфазном ядре наследственный материал представлен хроматином (греч. *chroma*, род.пад. *chromatos* – цвет, краска). При переходе клетки к митозу хроматин приобретает вид окрашенных телец – хромосом. Интерфазную и метафазную формы существования хромосом расценивают как два полярных варианта их структурной организации.

Кроме ДНК, хроматин содержит много разных белков, среди которых больше всего гистонов – положительно заряженных щелочных белков с молекулярной массой 10000 – 20000. Их можно разделить на 5 классов: Н1, Н2А, Н2В, Н3, Н4. Белок Н1 очень богат лизином, Н2А и Н2В – богаты лизином, Н3 – богат аргинином, Н4 – богат глицином и аргинином. Другие, так называемые негистоновые белки, представлены в очень небольших количествах.

Согласно распространенной точке зрения хроматин представлен спирализованными нитями. Выделяют следующие уровни спирализации хроматина (рис. 2.5).

*Нуклеосомный или нуклеосомная нить*. Этот уровень организации хроматина обеспечивается четырьмя видами гистоновых белков: Н2А, Н2В, Н3, Н4. Они образуют белковые тела, на-

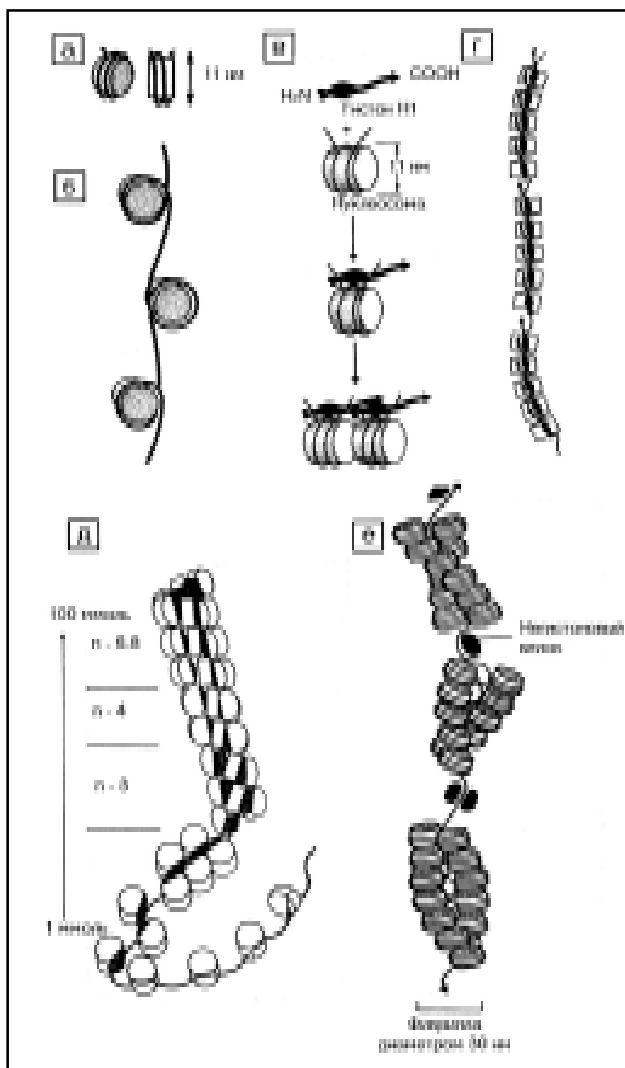


Рис. 2.5. Молекулярная организация хромосомы:

а - свободная нуклеосомная частица; б - нуклеосомная нить; в - соединение соседних нуклеосом с помощью гистона; г - цепочка хроматиновых глыбок, образуемых нуклеосомами и разделённых участками ДНК, свободными от белковых тел; д - зависимость нуклеосомной структуры хроматина от концентрации NaCl (100 мМоль NaCl - 6-8 нуклеосом в одном витке хроматиновой нити, при снижении концентрации соли число нуклеосом уменьшается); е - интерфазная хромонема (по В.Н. Ярыгину).

поминающие по форме шайбу, – коры, образованные из восьми молекул (по 2 молекулы каждого вида). Молекула ДНК спирально накручивается на белковые коры (рис. 2.5.а). При этом с каждым кором в контакте оказывается участок ДНК, состоящий из 146 пар нуклеотидов (рис. 2.5.б). Свободные от контакта с белковыми телами участки ДНК называют связующими, или линкерными. Длина линкера колеблется от 15 до 100 пар нуклеотидов в зависимости от типа клетки. В опытах *in vivo* показано, что структура нуклеосомной нити зависит от концентрации хлорида натрия. Так, при концентрации NaCl 100 Ммоль на одном витке хроматиновой нити умещается 7-8 нуклеосом. При снижении концентрации NaCl на витке остается 3-4 нуклеосомы, а при отсутствии соли нуклеосомы мало контактируют одна с другой (рис. 2.5.д). В результате нуклеосомной организации хроматина двойная спираль ДНК диаметром 2 нм. со средней длиной 5 см. приобретает диаметр 10-11 нм. и длиной 2 см.

*Супернуклеосомный или хроматиновая фибрилла.* Дальнейшая компактизация нуклеосомной нити обеспечивается гистонем Н1, который соединяясь с линкерной ДНК и с двумя соседними белковыми телами, сближает их друг с другом (рис. 2.5.в). Такая хроматиновая фибрилла, называемая также элементарной, имеет диаметр 20-30 нм. и длину 1,2 м. (рис. 2.5.г).

*Хроматидный или интерфазная хромонема.* Данный уровень обусловлен укладкой хроматиновой фибриллы в петли, в образовании которых, по-видимому, участвуют негистоновые белки. Эти белки сближают указанные участки с образованием петель из расположенных между ними фрагментов хроматиновой фибриллы. Участок ДНК, соответствующий одной петле, содержит от 20 до 80 тысяч пар нуклеотидов. В результате такой упаковки хроматиновая фибрилла диаметром 10-30 нм. преобразуется в структуру диаметром 100-200 нм., называемую интерфазной хромонемой (рис. 2.5.е).

Участки интерфазной хромонемы, подвергаясь компактизации, образуют структурные блоки, которые выявляются в интерфазном ядре в виде глыбок хроматина.

В зависимости от состояния хроматина выделяют эухроматиновые участки с меньшей плотностью упаковки в неделящихся клетках и потенциально транскрибируемые и гетерохроматиновые участки с компактной организацией и генетической инертностью, поскольку не происходит транскрипции информации. Различают конститутивный и факультативный гетерохроматин.

*Конститутивный гетерохроматин* содержится в околоцентро-

мерных и теломерных участках хромосом, на протяжении некоторых внутренних фрагментов отдельных хромосом. Полагают, что конститутивный гетерохроматин обеспечивает поддержание общей структуры ядра, прикрепление хроматина к кариолемме, участвует во взаимном узнавании хромосом в мейозе, разделении соседних структурных генов и в процессах регуляции их активности.

*Факультативный гетерохроматин* информативен, ибо содержит гены и может переходить в эухроматин. Примером факультативного гетерохроматина служит тельце полового хроматина, которое образуется в норме в клетках организмов гомогаметного пола. Образование факультативного гетерохроматина за счет генетического материала других хромосом сопровождает процесс клеточной дифференцировки, служит механизмом выключения из активной функции групп генов, транскрипция которых не требуется в клетках данной специализации.

*Метафазная хромосома.* Вступление клетки из интерфазы в митоз сопровождается суперхроматизацией хроматина, в результате чего хромосомы становятся хорошо различимыми. Этот процесс, начинаясь в профазе, достигает своего максимального выражения в метафазе и анафазе митоза. Митотическая суперспирализация облегчает расхождение хромосом к полюсам митотического веретена в анафазе митоза.

Хромосомная ДНК состоит из более чем  $10^8$  пар азотистых оснований, из которых образуются информативные блоки – гены, расположенные линейно, на их долю приходится до 25% ДНК. *Ген – функциональная единица ДНК, содержащая информацию для синтеза полипептида или РНК (рРНК, тРНК).* Между генами находятся спейсеры – неинформативные отрезки ДНК разной длины. Избыточные гены представлены большим числом (до  $10^4$ ) идентичных копий, например, гены для тРНК, рРНК, гистонов. В ДНК встречаются последовательности одних и тех же нуклеотидов. Они могут быть умеренно повторяющимися и высоко повторяющимися последовательностями. Умеренно повторяющиеся последовательности достигают 300 пар нуклеотидов с повторениями  $10^2$  -  $10^4$  и представляют чаще всего спейсеры, избыточные гены. Высокоповторяющиеся последовательности ( $10^5$  -  $10^6$ ) образуют конститутивный гетерохроматин. Около 75% всего хроматина не участвует в транскрипции, он приходится на высокоповторяющиеся последовательности и нетранскрибируемые спейсеры.

### 2.3. КОДИРОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Генетическая информация закодирована в ДНК. Г.А.Гамовым (1904-1968) было высказано предположение, что кодирование инфор-

мации в молекулах ДНК должно осуществляться сочетаниями нескольких нуклеотидов. Для шифровки 20 аминокислот при наличии в составе ДНК четырех видов нуклеотидов может быть использован лишь триплетный код, в котором каждая аминокислота шифруется тремя стоящими рядом нуклеотидами. Генетический код (табл. 2.1) был выяснен М.Ниренбергом и Х.Г.Корана в 1965г., за что они были удостоены Нобелевской премии. Результаты этих работ явились самым значительным шагом в молекулярной биологии для понимания жизненных процессов. Постулаты кода имеют следующие формулировки:

1) Генетический код триплетный. Триплет иРНК получил название кодона.

2) Генетический код является вырожденным кодом, т.к. одной аминокислоте соответствует, как правило, более чем один кодон. В кодонах для одной аминокислоты первые два нуклеотида чаще всего одинаковы, а третий варьирует.

Таблица 2.1. Генетический код иРНК

1-ый нуклеотид	2-ой нуклеотид				3-ий нуклеотид
	У	Ц	А	Г	
У	Фен	Сер	Тир	Цис	У
	Фен	Сер	Тир	Цис	Ц
	Лей	Сер	Термн	Термн	А
	Лей	Сер	Термн	Три	Г
Ц	Лей	Про	Гис	Арг	У
	Лей	Про	Гис	Арг	Ц
	Лей	Про	Глн	Арг	А
	Лей	Про	Глн	Арг	Г
А	Иле	Тре	Асн	Сер	У
	Иле	Тре	Асн	Сер	Ц
	Иле	Тре	Лиз	Арг	А
	Мет	Тре	Лиз	Арг	Г
Г	Вал	Ала	Асп	Гли	У
	Вал	Ала	Асп	Гли	Ц
	Вал	Ала	Глу	Гли	А
	Вал	Ала	Глу	Гли	Г

Сокращенные названия аминокислот:

Ала – аланин; Арг – арганин; Асн – аспаргин; Асп – аспаргиновая кислота; Вал – валин; Гис – гистидин; Гли – глицин; Глн – глутамин; Глу – глутаминовая кислота; Иле – изолейцин; Лей – лейцин; Лиз – лизин; Мет – метеонин; Про – пролин; Сер – серин; Тир – тирозин; Тре – треонин; Три – триптофан; Фен – фенилаланин; Цис – цистеин; Термн – терминальный кодон.



3) Нуклеотидная последовательность считывается в одном направлении подряд, триплет за триплетом. Кодоны не перекрываются.

4) АУГ представляет стартовый кодон.

5) УАГ (амбер), УАА(охре), УГА (опал) – кодоны терминаторы.

6) Генетический код универсален, он един для всех организмов и вирусов.

Структура ДНК, материального носителя наследственности, – это ключ к пониманию химии жизни. Раскрытие структуры ДНК вызвало лавину биологических исследований и формирование новых гипотез и теорий.

---

## КЛЕТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОГО

---

### Глава III. БИОЛОГИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

#### 3.1. ЦИТОЛОГИЯ КАК НАУКА. КЛЕТОЧНАЯ ТЕОРИЯ, ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

Раздел биологии, занимающийся изучением структурной и функциональной организации клетки как единицы живого, получил название цитологии (греч. *cytos* – клетка, *logos* – наука). Открытие клетки связано с именами великих ученых микроскопистов – Роберта Гука (1635-1703), М.Мальпиги (1628-1694), Н.Грю (1641-1712) и других, описавших клеточное строение многих растительных объектов, а также с именем А.Левенгука (1632-1723), впервые наблюдавшего простейших, сперматозоиды, бактерии, эритроциты и их движение в капиллярах. Следует отметить, что микроскописты XVII-XVIII веков обращали внимание в первую очередь на хорошо заметную оболочку клетки. Лишь в 1825 году Я.Пуркине (1787-1869) отметил наличие ядра в курином яйце и показал, что клетка заполнена полужидким веществом, которое он назвал протоплазмой (греч. *protos* – первый, *plasma* – вылепленное, оформленное). В 1831 году английский ботаник Р.Броун (1773-1858) и в 1836 году чешский ученый Г.Валентин (1810-1883) обнаруживают ядро в растительных и животных клетках. В 1838 году немецкий ботаник М.Шлейден (1804-1881) делает вывод, что ядро является важнейшей составной частью клетки, и с ним связано образование новых клеток. Таким образом, открытие клетки не является заслугой какого-то одного ученого. Это коллективный труд многих исследователей на протяжении почти двух столетий.

В 1839 году немецкий зоолог Т.Шванн (1810-1882) опубликовал труд «Микроскопические исследования о соответствии в структуре и росте животных и растений», в котором были заложены основы клеточной теории. В этой работе Т.Шванн пришел к важным выводам:

1). Клетка является главной структурной единицей всех растительных и животных организмов.

2). Процесс образования клеток обуславливает рост, развитие и дифференцировку растительных и животных тканей.

3). Клетка в определенных границах есть индивидуум, некое самостоятельное целое, а организм – своеобразная их сумма.

4). Новые клетки возникают из цитобластемы.

Первых три вывода Т.Шванна сохраняют достоверность и сегодня, чего нельзя сказать о четвертом, который представляет исторический интерес.

Дальнейшее развитие клеточной теории связано с именем немецкого врача и ученого Рудольфа Вирхова (1821-1902), который в 1858г. опубликовал свой труд «Целлюлярная патология». Р.Вирхов впервые подходит к объяснению патологического процесса материалистически, показав связь его в организме с морфологическими структурами, с определенными изменениями в строении клеток. Р.Вирхов опровергает ошибочный тезис Т.Шванна о цитобластеме и взамен выдвигает другой: «*Omnis cellula e cellula*» – каждая клетка из клетки, что блестяще подтвердилось дальнейшим развитием биологии. В настоящее время неизвестно иных способов появления клеток, помимо деления существующих. Однако этот тезис не отрицает того факта, что на заре развития жизни клетки развились из образований, еще не имевших клеточной структуры. Положение Р.Вирхова, что вне клеток нет жизни, также остается в силе в настоящее время. Однако ряд выводов Р.Вирхова оказались ошибочны и закономерно встретили возражения со стороны современников. В частности, ошибочный взгляд Т.Шванна на организм как своеобразную сумму клеток усиленно развивался и пропагандировался Р.Вирховым. Отсюда вытекало, что патологический процесс в организме представляет собой сумму нарушений жизнедеятельности отдельных клеток, что это – локальный процесс. Р.Вирхов и его последователи не видели также качественного отличия между частью и целым, рассматривая организм вне его исторического развития и условий существования. Эту идею Р.Вирхова обоснованно критиковали И.М.Сеченов (1829-1905), С.П.Боткин (1832-1889), И.П.Павлов (1849-1936), которые отстаивали тезис, что организм – единое целое и что интеграция его частей осуществляется прежде всего нервной системой. Оценивая «Целлюлярную патологию» Р.Вирхова в целом, следует отметить, что она явилась важной вехой в истории биологии и медицины, и, будучи освобожденной от механистических ошибок и дополненной позднейшими открытиями, легла в основу современных представлений о клеточном строении организма.

На основании результатов изучения клетки в XX веке, полученных с помощью современных методов, завершилось формирование современной клеточной теории, основные положения которой сформулированы в виде следующих постулатов.

1. Клетка – основная единица строения и развития всех живых организмов.

2. Клетки одноклеточных и многоклеточных организмов сходны по строению, химическому составу и важнейшим проявлениям жизнедеятельности.

3. Размножение клеток происходит путем деления материнской клетки.

4. Клетки многоклеточных организмов специализированы по функциям и образуют ткани.

5. Клетки специализированных тканей формируют органы.

Клеточная теория – одно из крупнейших обобщений естествознания XIX века, которое обусловило прогресс естествознания. Создание клеточной теории имело большое значение для утверждения материалистических представлений во всех областях биологии и медицины.

### 3.2. БИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Все живое представлено или отдельно живущими клетками, или целостными ансамблями клеток (многоклеточные организмы). Его принято разделять на два надцарства: Прокариоты и Эукариоты. Надцарство Прокариоты включает два царства – Археобактерии и Бактерии (в т.ч. Цианобактерии или Сине-зеленые водоросли). Надцарство Эукариоты включает царства – Грибы, Растения и Животные.

Прокариотические клетки лишены ядра. У них нет обособленной от остальной цитоплазмы ДНК-содержащей структуры. В составе цитоплазмы прокариотических клеток нет особых структур – оргanelл. Прокариоты мельче эукариот (0,5-3-5 мкм), структурно проще организованы и, вероятно, представляют собой более древнюю группу организмов.

Клетки эукариотических организмов крупнее (13 мкм), обладают сложно организованным ядром и в их цитоплазме выделяются обязательные внутриклеточные структуры – оргanelлы.

Клетка является наименьшей структурой, которой присущи все свойства живой материи и которая в определенных условиях может поддерживать эти свойства в самой себе, а также передавать их в ряду поколений. Клетка является элементарной структурно-функциональной генетической единицей всех живых организмов, обеспечивая в них обмен веществ и энергии, размножение, рост и развитие, раздражимость и движение, наследственность и изменчивость, гомеостаз, чем обуславливает присущие органическому миру единство, непрерывность и разнообразие. Структурными компонентами эукариотической клетки являются клеточная оболочка, цитоплазма и ядро (рис. 3.1).

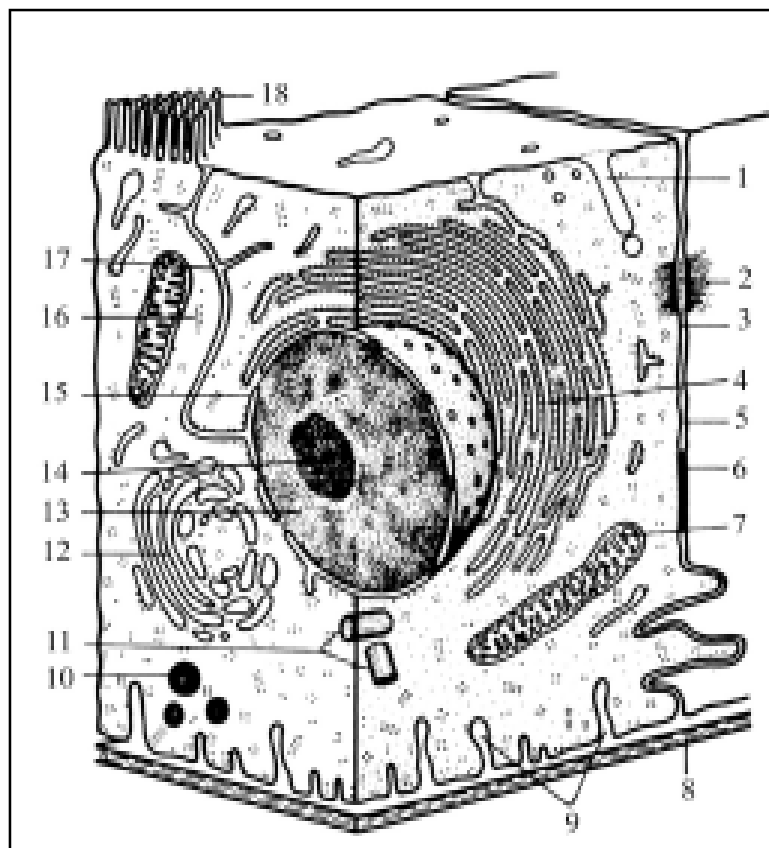


Рис. 3.1. Схема строения животной клетки:

1 - глубокие инвагинации плазмолеммы; 2 - десмосома; 3 - простое межклеточное соединение; 4 - шероховатая эндоплазматическая сеть; 5 - клеточная мембрана; 6 - плотный контакт; 7 - митохондрия; 8 - базальная мембрана; 9 - базальные лакуны; 10 - лизосомы; 11 - центриоли; 12 - аппарат Гольджи; 13 - хроматин; 14 - ядрышко; 15 - ядерная оболочка с порами; 16 - рибосомы; 17 - гладкая эндоплазматическая сеть; 18 - микроворсинки (по Э. Хадорн, Р. Венер).

**Клеточная оболочка, или плазмолемма** (греч. plasma – вылепленное, lemма – оболочка), животных клеток образована мембраной, на наружной поверхности которой находится гликокаликс толщиной 10-20 нм, который в химическом отношении представляет комплексы полисахаридов с белками (гликопротеины) и жирами (гликолипиды), а в растительной клетке имеется клеточная стенка, образованная целлюлозой. Согласно современным данным, биологическая мем-

брана имеет жидкостно-мозаичное строение (рис. 3.2.б). Она состоит из двойного слоя липидных молекул: неполярных гидрофобных “хвостов”, обращенных друг к другу, и полярных гидрофильных “головок”, обращенных к цитоплазме и внешней среде. В мембрану встроены белки, участки молекул которых, богатые полярными аминокислотами, взаимодействуют с гидрофильными поверхностями липидов. Неполярные участки белков вступают в контакт с гидрофобными поверхностями мембраны (рис. 3.2 а).

Принцип строения внутренних биологических мембран, т.е. мембран, ограничивающих органеллы, тот же, но у них отсутствует гликокаликс. Изнутри к мембране примыкает кортикальный слой цитоплазмы толщиной 0,1-0,5 мкм, где в значительном количестве находятся микротрубочки и микрофиламенты, содержащие в своем составе сократительные белки. Плазмалемма выполняет разграничи-

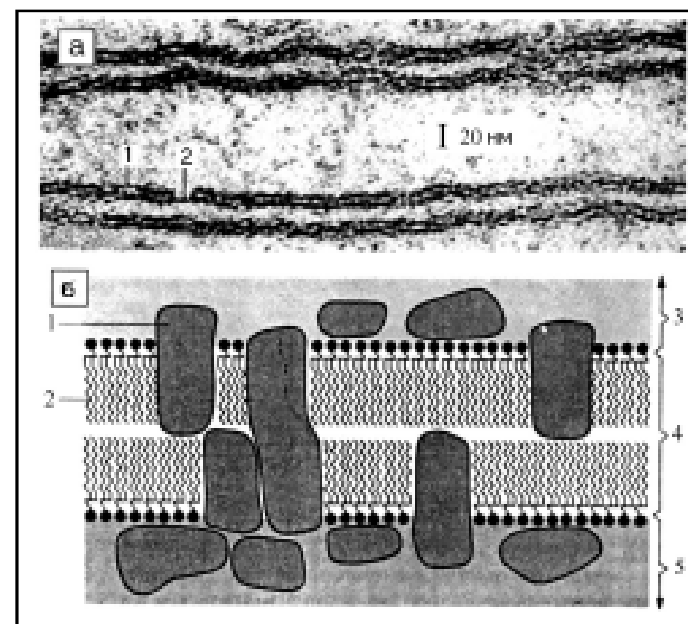


Рис. 3.2. Электронная микрофотография (а) и схема строения (б) элементарной мембраны (плазмалеммы):

а: 1 - трёхслойные элементарные мембраны; 2 - межклеточное пространство; б: 1 - молекула белка; 2 - молекула фосфолипиды; 3 - межклеточное пространство; 4 - бимолекулярный липидный слой плазмалеммы; 5 - внутриклеточное пространство (по Э. Хадорн, Р. Венер).

вающую, барьерную и транспортную функции, регулирует химический состав внутренней среды клетки благодаря свойству избирательной проницаемости. В плазмалемме размещены молекулы рецепторов, способные избирательно распознавать биологически активные вещества. Благодаря наличию рецепторов клетка может воспринимать сигналы извне, реагировать на изменения в окружающей среде или в состоянии организма. Соседние клетки удерживаются благодаря наличию разного вида контактов, образованных участками плазмалеммы.

**Цитоплазма** представлена основным веществом (гиалоплазма или цитоплазматический матрикс), в котором распределены органеллы и включения. Гиалоплазма является основным веществом клетки, с которым связаны коллоидные свойства цитоплазмы, ее вязкость, эластичность, сократимость, внутреннее движение. Под электронным микроскопом она представляется однородной, тонкозернистой, иногда обнаруживаются тонкие нити или пучки. Основное вещество гиалоплазмы представляет сложную коллоидную систему, способную переходить из золеобразного (жидкого) состояния в гелеобразное. В состав гиалоплазмы входят растворимые белки, представленные ферментами гликолиза, многими АТФ-азами, а также полисахариды, липиды, аминокислоты. За счет белков гиалоплазмы формируются такие структуры, как микротрубочки. Функционально цитоплазматический матрикс – внутренняя среда клетки, место осуществления внутриклеточного обмена.

**Органеллы** – это постоянные высокодифференцированные цитоплазматические образования, выполняющие определенную функцию. Различают органеллы общего и специального назначения. Органеллы общего назначения (эндоплазматическая сеть, рибосомы, пластинчатый комплекс, лизосомы, митохондрии, пластиды, центросома, микротрубочки, микрофиламенты) встречаются во всех видах клеток. Органеллы специального назначения (миофибриллы, нейрофибриллы, реснички, жгутики, тонофибриллы) характерны для определенного типа клеток. В зависимости от особенностей строения органелл, они делятся на две группы: мембранные органеллы (эндоплазматическая сеть, пластинчатый комплекс, митохондрии, лизосомы) и немембранные органеллы (рибосомы, центросома, микротрубочки, микрофиламенты).

*Эндоплазматическая сеть, или вакуолярная система*, образована трубчатыми или уплощенными полостями, ограниченными мембранами, которые распространяются по всей цитоплазме клетки. Мембраны могут быть шероховатыми (рис. 3.3.б) и гладкими. Шероховатость обусловлена прикреплением к ним полисом. Шероховатые мем-

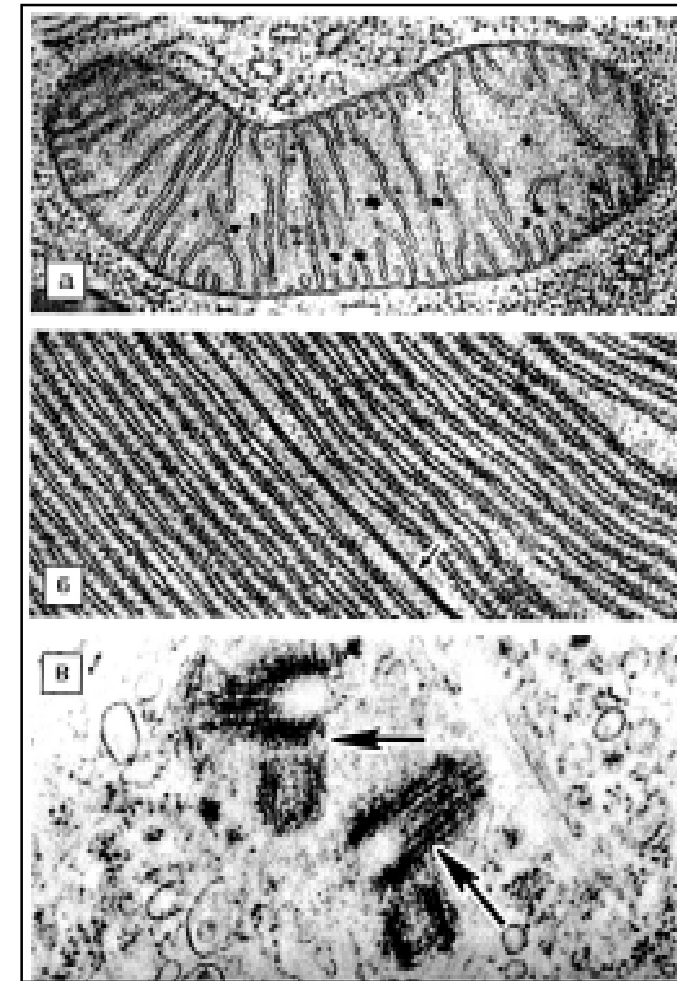


Рис. 3.3. Электронная микрофотография митохондрии (а), шероховатой эндоплазматической сети (б), и центросомы (в) (по Biological Science an inquiry into life).

браны выполняют функцию синтеза белков, преимущественно удаляемых из клетки, например, секретируемых клетками желез белков и липидов цитоплазматических мембран. Участки наиболее активного белкового синтеза являются цистернами шероховатой сети, которые называются эргастоплазмой. Мембраны гладкой цитоплазматической сети связаны с обменом углеводов, жиров, стероидных гормо-

нов. По каналам и цистернам происходит перемещение веществ от места синтеза в зону упаковки в гранулы. В эндоплазматической сети печеночных клеток происходит обезвреживание вредных, токсических веществ. В канальцах и пузырьках гладкой сети скелетных мышц депонируются ионы кальция, участвующие в процессе сокращения.

**Рибосомы** – округлые рибонуклеопротеиновые частицы диаметром 15-35 нм. Каждая рибосома состоит из двух неравных частей – малой и большой субъединиц, объединение которых происходит в присутствии иРНК. Одна молекула иРНК обычно объединяет несколько рибосом. Такую структуру называют полисомой. Полисомы свободно располагаются в гиалоплазме или прикрепляются к мембранам цитоплазматической сети и являются местом активного синтеза белка. На полисомах гиалоплазмы образуются белки для нужд клетки, тогда как на полисомах гранулярной сети синтезируются белки, выводимые из клетки и используемые для нужд организма (белки грудного молока, пищеварительные ферменты).

**Пластинчатый комплекс Гольджи**, названный так в честь обнаружившего и описавшего его итальянского ученого К.Гольджи (1844-1926), виден в световом микроскопе как дифференцированный участок цитоплазмы, расположенный обычно возле ядра. В клетках высших животных он выявляется как сетчатая структура или в виде скопления чешуек, палочек и зернышек. По данным электронномикроскопических исследований установлено, что пластинчатый комплекс построен также из мембран и напоминает стопку рулонов, положенных друг на друга, или систему трубочек с пузырьками на концах (рис. 3.4.а). В клетках растений и беспозвоночных животных пластинчатый комплекс образован небольшими тельцами – диктиосомами, рассеянными по всей цитоплазме. Диктиосома представлена стопкой из 3-12 дискообразных цистерн, от краев которых отшнуровываются пузырьки. Полагают, что основная функция пластинчатого комплекса направлена на концентрацию, обезвоживание и уплотнение продуктов внутриклеточной секреции и веществ, поступивших извне, предназначенных для выделения из клетки. С пластинчатым комплексом связывают синтез гликолипидов, гликопротеинов, полисахаридов, образование зерен желтка в ооцитах, формирование лизосом.

**Лизосомы** (греч. lysis – растворение, soma – тело) – шаровидные пузырьки диаметром 0,2-0,4 мкм, содержащие набор ферментов кислых гидролаз, катализирующих расщепление нуклеиновых кислот, белков, жиров, полисахаридов (рис. 3.4.б). Оболочка лизосомы образована одинарной мембраной, покрытой иногда снаружи волокнистым белковым слоем. Ферментами лизосом перевариваются также

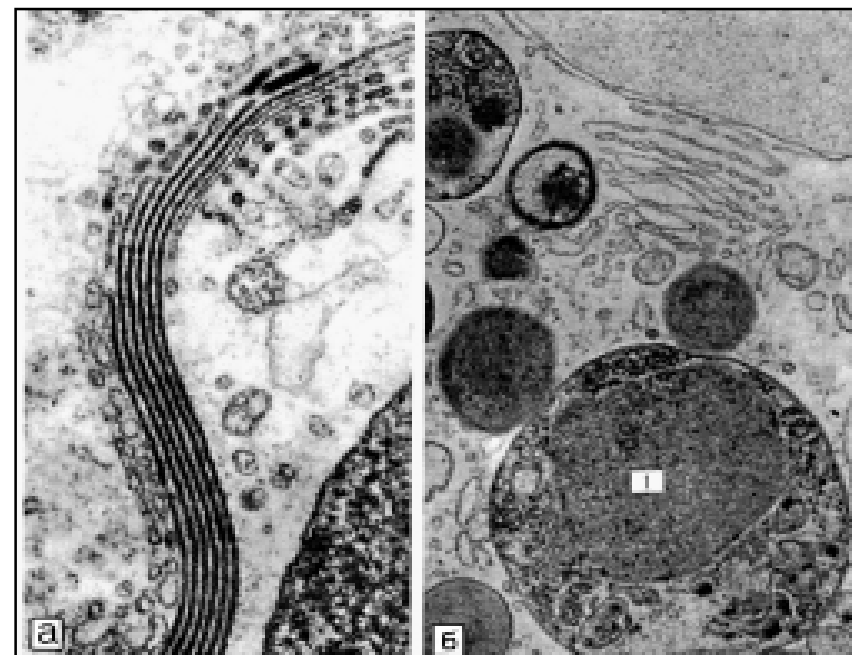


Рис. 3.4. Электронная микрофотография пластинчатого комплекса Гольджи (а) и лизосомы (б) (по Biological Science an inquiry into life).

отмершие структуры клетки и целые погибшие в организме клетки. Повреждения лизосом и выход ферментов из них в цитоплазму приводят к быстрому растворению всей клетки. Пищеварительные вакуоли в теле простейших и фагоцитах образуются, по-видимому, в результате слияния лизосом. Различают первичные (неактивные) и вторичные лизосомы, в которых происходит процесс переваривания. Вторичные лизосомы образуются из первичных. Они подразделяются на гетеролизосомы (фаголизосомы) и аутолизосомы (цитоллизосомы). В гетеролизосомах перевариваются вещества, поступающие в клетку извне, путем пиноцитоза и фагоцитоза. В аутолизосомах разрушаются собственные структуры клетки, завершившие свою функцию.

**Пероксисомы** – органеллы, ограниченные одной мембраной, пузырьковидной формы диаметром 0,2-1,5 мкм. Они содержат ферменты оксидазы, катализирующие образование пероксида водорода. Последний разрушается под действием фермента пероксидазы. В печеночной клетке число пероксиосом колеблется от 70 до 100.

*Митохондрии* (греч. mitos – нить, chondros – зернышко) – структуры округлой или палочковидной формы толщиной 0,5 мкм и длиной 5-10 мкм (рис. 3.3.а). Количество митохондрий в животных клетках колеблется от 150 до 1500 и даже нескольких сотен тысяч (в женских половых клетках). Оболочка митохондрии образована двумя мембранами. Внутренняя мембрана образует впячивания листовидной (кristы) или трубчатой (тубулы) формы. В пространстве, ограниченном внутренней мембраной, находится гомогенное вещество (матрикс) митохондрии. В нем размещен собственный аппарат биосинтеза белка органеллы. Он представлен кольцевыми молекулами ДНК, лишенными гистонов, рибосомами, тРНК, ферментами репликации ДНК, транскрипции и трансляции наследственной информации. Функция митохондрий состоит в извлечении и накоплении энергии из химических веществ в процессе окислительного фосфорилирования. Митохондрии участвуют в синтезе стероидных гормонов, некоторых аминокислот.

*Клеточный центр* – органелла, хорошо видимая в световой микроскоп, состоящая из одной или двух мелких гранул – центриолей и лучистой сферы вокруг них. С помощью электронного микроскопа показано, что каждая центриоль представляет цилиндрическое тельце длиной 0,3-0,5 мкм и диаметром около 0,15 мкм (рис. 3.3.в). Стенки цилиндра состоят из девяти параллельно расположенных трубочек. Активная роль клеточного центра обнаруживается при делении клетки. Расходясь в противоположные стороны, центриоли формируют полюсы делящейся клетки, между которыми образуются нити веретена деления, обеспечивающие расхождение сестринских хроматид в анафазе митоза.

К органеллам общего назначения относят также *микротрубочки* (трубчатые образования) различной длины с диаметром 24 нм, шириной просвета 15 нм и толщиной стенки около 5 нм, и *микрофиламенты* (длинные тонкие образования, выявляемые по всей цитоплазме, иногда образующие пучки). Микротрубочки входят как в структурные элементы жгутиков, ресничек, центриолей, веретена деления, так и могут встречаться в свободном состоянии в цитоплазме клеток. В свободном состоянии микротрубочки выполняют опорную функцию, определяя форму клеток. Микрофиламенты обеспечивают клеточные формы движения (амебоидное), каркасную роль, участвуют в организации перемещений органелл и участков гиалоплазмы.

*Включения* – это временные цитоплазматические образования, связанные с внутриклеточным метаболизмом. Их появление и исчезновение зависит от функционального состояния клетки. Вклю-

чения классифицируют на трофические (углеводные, белковые, жировые), секреторные (гранулы секрета желез), пигментные (меланин, липофусцин, гемоглобин и др.) и экскреторные (щавелевая кислота, мочевины).

*Ядро* (лат. – nucleus, греч. – karyon) является постоянным структурным компонентом всех животных и растительных клеток, играет большую роль в их жизнедеятельности и передаче генетической информации. В клетках, размножающихся путем митотического деления, морфология ядер существенно изменяется, в силу чего еще с конца прошлого века различают два состояния ядра: митотическое – во время деления и интерфазное – в промежутке между митотическими делениями. В интерфазе обменные процессы в ядре, как и в клетке в целом, протекают наиболее интенсивно. Ввиду этого, старое представление об интерфазном ядре, как о покоящемся, представляет теперь лишь исторический интерес. В разных клетках форма ядра значительно варьирует. Чаще ядра имеют шаровидную или эллипсоидную форму, что в значительной мере зависит от формы клетки, в которой находится ядро. Размеры ядер не только значительно разнятся в клетках различных типов, но могут быть неодинаковыми в клетках одного и того же типа. Допускается, что имеется определенный полиморфизм размеров (объемов) ядер клеток внутренних органов человека и разных животных. Функциональное состояние клетки влияет на размер (объем) ядра. Функциональное увеличение объема ядер рассматривается в качестве критерия усиленной деятельности клетки. Соотношение объемов ядра и цитоплазмы называется ядерно-плазматическим отношением, которое, как полагают, является одним из факторов клеточного деления. Значение ядра сводится к двум моментам: роли в жизнедеятельности клетки и в передаче генетической информации. Ядро клетки состоит из оболочки (кариолеммы), ядерного сока (кариоплазмы), ядрышка и хроматина.

*Кариолемма* хорошо заметна в световом микроскопе. Однако детальное изучение структуры этого компонента ядра связано с данными электронной микроскопии. Кариолемма образована двумя элементарными мембранами, толщина каждого слоя колеблется от 0,006 до 0,009 мкм. Промежуток между ними – перинуклеарное пространство – достигает 0,01-0,02 мкм, а иногда и до 0,01 мкм. Наружная мембрана ядерной оболочки непосредственно переходит в мембраны эндоплазматической сети. Ядерная оболочка пронизана большим числом истинных пор диаметром 0,08-0,09 мкм.

По краям таких пор обе мембраны ядерной оболочки сливаются друг с другом. Поры не представляют пустые отверстия т.к. заполнены веществом с умеренной электронной плотностью. В последнее время получены данные, что истинных пор в ядерной оболочке нет, но имеется много мест, где обе мембраны ядерной оболочки сливаются в один слой толщиной 0,03-0,04 мкм. В некоторых клетках поры имеются только во внутренней мембране. Ядерная мембрана обладает свойством полупроницаемости. Количество пор зависит от функционального состояния клетки. Область поры или поровый комплекс имеет определенное строение. С него начинается белковый слой (плотная пластинка), подстилающий внутреннюю мембрану кариолеммы, что указывает на сложный механизм регуляции ядерно-цитоплазматических перемещений веществ и структур. Допускается, что связь плотной пластинки с внутренней мембраной способствует упорядоченному расположению хромосом в интерфазном ядре. Функция ядерной оболочки заключается в обособлении генетического материала эукариотической клетки от цитоплазмы, где протекают сложные метаболические реакции и регуляция двусторонних взаимодействий ядра и цитоплазмы.

*Кариоплазма* образует внутреннюю среду ядра. Основу кариоплазмы составляют белки. Ядерный сок играет важную роль в обеспечении нормального функционирования генетического материала. В нем присутствуют фибриллярные белки, что указывает на выполнение ими опорной функции.

*Ядрышко* является также структурным компонентом интерфазного ядра. Оно исчезает в профазе и заново формируется в телофазе. Основу составляет сеть особых нитевидных структур, состоящих из комплексов белков и гигантских молекул РНК-предшественниц, из которых затем образуются молекулы зрелых рРНК. Гены рРНК занимают определенные участки одной или нескольких хромосом и представляют ядрышковые организаторы, в области которых и формируются ядрышки. Такие участки в метафазных хромосомах выглядят как сужения и называются вторичными перетяжками.

Хроматин является интерфазной формой существования хромосом клетки. Его организация была рассмотрена в §2.2.

*Хромосомы* – компоненты клеточного ядра, выявляющиеся в метафазе митоза, имеющие сложное строение, обладающие способностью к репликации и передаче генетической информации в ряду клеточных поколений. Хромосомы имеют обычно вид прямых или изогнутых палочек (рис. 3.5), состоящих из двух хроматид. Конфигурация хромосомы определяется наличием первичной перетяжки и вторич-

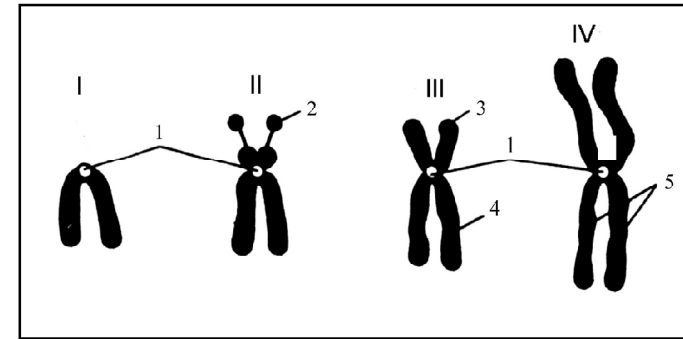


Рис. 3.5. Формы хромосом:

I - телоцентрическая; II - акроцентрическая; III - субметацентрическая; IV - метацентрическая (1 - центромера; 2 - спутник; 3 - короткое плечо; 4 - длинное плечо; 5 - хроматиды).

ных перетяжек. В месте первичной перетяжки находится участок хромосомы, лишенный ДНК. Внутри него находится особая структура – центромера (кинетохор), при помощи которой хромосома прикрепляется к нитям митотического аппарата. Центромера разделяет хромосому на 2 плеча. В зависимости от расположения центромеры в хромосоме и длины ее плеч различают следующие типы хромосом: метацентрические (равноплечие), субметацентрические (неравноплечие), акроцентрические (резко неравноплечие), телоцентрические (без одного плеча). Плечи хромосом обозначаются латинскими буквами: длинное – «q», короткое – «p». Отношение короткого плеча к длине всей хромосомы, принятой за 100%, называется центромерным индексом. Центромерный индекс может составлять около 50% (метацентрическая хромосома), быть меньше 50% (субметацентрическая хромосома) вплоть до смещения центромеры почти в концевое положение (acrocentric хромосома). В некоторых хромосомах имеется вторичная перетяжка, которая отделяет от хромосомы спутник и нить спутника, который обозначают буквой «S». Хромосомы строго подчиняются следующим правилам: правило постоянства числа хромосом, т.е. для соматических клеток каждого вида характерно свое число хромосом; (у аскариды лошадиной – 2, у дрозофилы – 8, у человека – 46 хромосом); правило парности (пара – гомологичные хромосомы, аутосомы), – у лошадиной аскариды 1 пара хромосом, у дрозофилы – 4, у человека 23 пары; правило индивидуальности – негомологичные хромосомы отличаются; правило непрерывности – способность хромосом к авторепродукции.

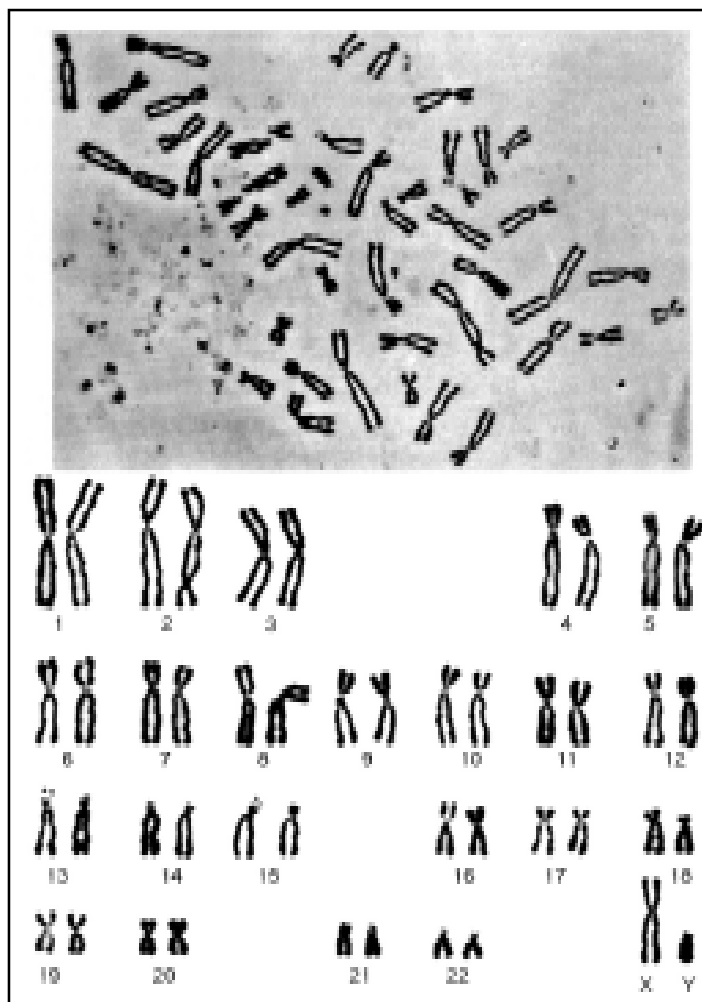


Рис. 3.6. Кариотип мужчины:

вверху - метафазная пластинка; внизу - идиограмма (по Biological Science an inquiry into life).

Диплоидный набор хромосом соматической клетки, характеризующийся их числом, величиной и формой, называется кариотипом. Термин «кариотип» введен в 1924г. русским цитологом Г.А.Левитским (1878-1942). Нормальный кариотип человека включает 46 хромосом (23 пары в диплоидном наборе), из них 44 аутосомы и 2 поло-

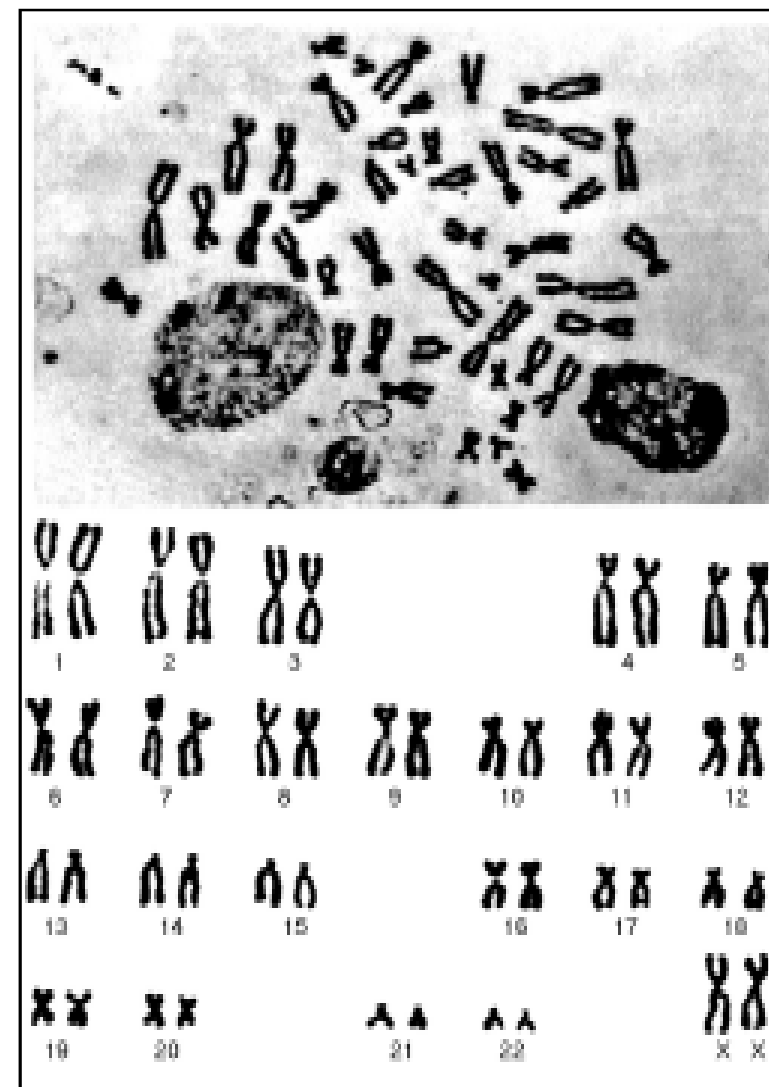


Рис. 3.7. Кариотип женщины:

вверху - метафазная пластинка; внизу - идиограмма (по Biological Science an inquiry into life).

вых хромосомы (рис. 3.6 и 3.7). Расположение хромосом попарно в порядке убывающей величины называется идиограммой. Термин



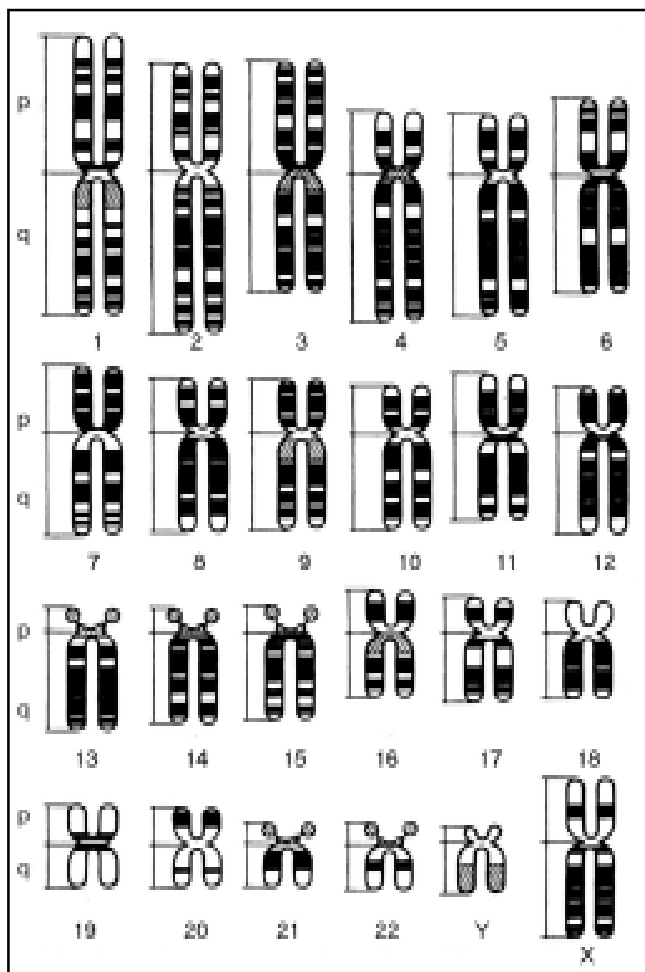


Рис. 3.8. Сегментация хромосом в соответствии с Парижской номенклатурой: позитивные сегменты G и Q - светлые; негативные R-сегменты - чёрные; переменные районы заштрихованы (по Paris Conference).

«идиограмма» и принцип ее построения предложен в 1921 году цитологом С.Г.Навашиным (1857-1930). Хромосомы разделяют на группы в зависимости от их размеров и положения центромеры (табл. 3.1). Согласно Денверской классификации (1960) все хромосомы были классифицированы по величине и расположению центромеры. К.Патау в том же году предложил разделить хромосомы на 7 групп, обо-

Таблица 3.1. Характеристика хромосом кариотипа человека

Группы хромосом	Характеристика хромосом по положению центромеры и размерам	Пары хромосом
A (I)	Самые крупные метацентрические	1 – 3
B (II)	Крупные субметацентрические	4 – 5
C (III)	Средние метацентрические и субметацентрические	6 – 12, X
D (IV)	Средние аacroцентрические	13 – 15
E (V)	Малые субметацентрические	16 – 18
F (VI)	Малые метацентрические	19 – 20
G (VII)	Малые аacroцентрические	21 – 22, Y

значив каждую группу буквами латинского алфавита. В дальнейшем классификация хромосом дополнялась на основе дифференциального окрашивания метафазных хромосом и избирательного выявления их отдельных фрагментов. Расположение окрашиваемых участков по длине хромосомы зависит от локализации определенных фракций ДНК. Характер окрашивания специфичен для каждой негомологичной хромосомы, что позволяет составить "химические" карты хромосом. На основе избирательной окраски в 1971г. в Париже были разработаны карты линейной дифференцированности хромосом человека и предложена система их обозначения (рис. 3.8).

### 3.3. ОРГАНИЗАЦИЯ ПОТОКОВ ЭНЕРГИИ, ИНФОРМАЦИИ И ВЕЩЕСТВА В КЛЕТКЕ

Клетка является открытой саморегулирующейся системой, т.к. для нее характерен поток вещества, энергии и информации. На уровне как организма, так и клетки различают внешний и внутренний обмен веществ. Внешний обмен веществ в организме – это обмен с внешней средой, т.е. поступление питательных веществ и выделение шлаков. Внутренний обмен веществ в организме осуществляется путем диссимилиации и ассимиляции. По типу ассимиляции выделяют гетеротрофные, миксотрофные и автотрофные организмы; по типу диссимилиации – аэробные и анаэробные.

**Поток энергии.** Энергия – это «способность производить внешнее действие, т.е. совершать работу» (М.Планк). Поток энергии у организмов представлен внутриклеточными механизмами энергообеспечения – фотосинтезом, хемосинтезом, брожением и дыханием.

В процессе фотосинтеза солнечная энергия в растительных клетках преобразуется в энергию химических связей в виде АТФ и

НАДФ-Н<sub>2</sub>, которая затем используется в пластическом обмене. У хемосинтетиков происходит преобразование одного вида энергии химических связей в другой вид. Так нитрофицирующие бактерии окисляют аммиак до нитритов, а затем до нитратов; серобактерии окисляют сероводород до серной кислоты; железобактерии переводят закисное железо в окисное. Энергия, которая выделяется при окислении указанных соединений, используется хемосинтетиками для восстановления диоксида углерода до органических соединений.

В клетках гетеротрофных организмов поток энергии обеспечивается процессами брожения и дыхания. При брожении продукты диссимиляции разрушаются неполностью, а именно, до органического вещества, еще богатого энергией. Поэтому выход энергии при брожении невелик. Этот процесс происходит в гиалоплазме. Центральная роль в обмене энергией у гетеротрофных организмов принадлежит процессу дыхания, благодаря которому происходит расщепление таких низкокалорийных органических веществ, как глюкоза, жирные кислоты, аминокислоты и использование выделяемой при этом энергии для синтеза макроэргического соединения АТФ. Синтез АТФ происходит в АТФ-сомах на кристах митохондрий. Энергия АТФ в разнообразных процессах преобразуется в тот или иной вид работы – химическую, механическую, регуляторную, осмотическую, электрическую.

Из механизмов, обеспечивающих жизнедеятельность клетки энергией, анаэробный гликолиз менее эффективен. Недоокисленные продукты гликолиза (пируват) поступают в митохондрии, где в условиях полного окисления, сопряженного с фосфорилированием АДФ до АТФ, отдают для нужд клетки оставшуюся в их химических связях энергию. Из преобразователей энергии химических связей АТФ в работу наиболее изучена механо-химическая система скелетной мышцы. Она состоит из сократительных белков актина и миозина и фермента аденозинтрифосфатазы, расщепляющего АТФ с высвобождением энергии. Механизмы энергообеспечения клетки отличаются достаточной эффективностью. Коэффициенты полезного действия хлоропласта и митохондрии составляют 25% и 45-60% соответственно. Они превосходят аналогичные показатели паровой машины (8%) и двигателя внутреннего сгорания (17%).

**Поток информации.** Живому организму свойственен также обмен информацией (поток информации). Клетки, организм получают информацию о том, что происходит в окружающей среде – о свете, питательных веществах, половом партнере, враге и т.д. (внешний поток). Другой такой поток информации все время выходит из организма, служащего в свою очередь передатчиком (внутренний поток).

Информацию нельзя определить ни как материю, ни как энергию, но ее переносят материальные или энергетические носители (сигналы). При гормональной связи химический сигнал (гормон) попадает во все части организма, но только определенные органы способны принять данный сигнал. Например, тиреотропин (гормон передней доли гипофиза) специфически воздействует на щитовидную железу. При нервной связи информационным параметром служит число импульсов в единицу времени (частота импульсов).

Количество информации в том или ином сигнале измеряют в битах (англ. *bitt* – двоичный знак). У человека максимальный поток информации, направленный главным образом по зрительному анализатору внутрь, оценивается в 10<sup>8</sup>-10<sup>9</sup> бит/с. Из этого количества лишь около 50 бит/с доходит до сознания. В памяти может прочно удерживаться только 1 бит/сек, что составляет 10<sup>9</sup> бит за 80 лет жизни (для сравнения: книга среднего объема содержит около 10<sup>6</sup> бит). Для управления поведением человека, активностью его физиологических функций необходим выходной (направленный из мозга) поток информации объемом 10<sup>7</sup> бит/с. Он обеспечивается подключением программ, содержащихся в памяти. Клетка воспринимает поток внешней информации из межклеточной жидкости при помощи рецепторов, расположенных на клеточной мембране.

Поток внутренней информации в организме осуществляется при помощи коры головного мозга и желез внутренней секреции. Внутренняя информация в клетке записана в ДНК. В потоке внутренней информации принимают участие ядерная и цитоплазматическая ДНК, макромолекулы, переносящие информацию (иРНК), цитоплазматический аппарат трансляции (полисомы, тРНК, ферменты активации аминокислот). На завершающем этапе этого потока синтезированные полипептиды приобретают свойственную им структуру. Внутренний поток информации в клетке обеспечивает наследственную преемственность видовых признаков из поколения в поколение. Кроме, информации, содержащейся в геноме ядра, в эукариотических клетках функционируют также геномы митохондрий и хлоропластов, которые участвуют в обеспечении потока внутренней информации.

**Поток вещества.** «Живое вещество» или «живое состояние» – это в первую очередь не структура, а процесс. Структуры живого не стабильны, а постоянно разрушаются и строятся заново. Это обновление (*поток вещества*) протекает с различными скоростями. Мерой потока вещества служит период биологического полубообновления – т.е. время, за которое половина данного вещества заменяется новыми

молекулами. Поток вещества характеризуется пластическим обменом в клетке – фотосинтезом, хемосинтезом, биосинтезом белков и др. В процессе синтеза белка участвуют все три разновидности РНК, однако степень их участия различна. Последовательность процессов синтеза полипептидных цепей белковой молекулы представляется следующим образом.

1. Активация аминокислоты специфическим ферментом в присутствии АТФ с образованием аминоациладенилата.
2. Присоединение активированной аминокислоты к специфической тРНК с высвобождением аденозинмонофосфата (АМФ).
3. Связывание аминоацил – тРНК (тРНК, нагруженной аминокислотой) с рибосомами и включение аминокислот в белок с высвобождением тРНК.

В рибосомах имеются две бороздки, одна из которых удерживает растущую полипептидную цепь, а другая – иРНК. Кроме того в рибосоме выделяют два участка для связывания тРНК (рис. 3.9). В А-участке (аминоацильном) размещается аминоацил-тРНК, несущая аминокислоту, и в П-участке (пептидильном) располагается тРНК, нагруженная цепочкой аминокислот (пептидным фрагментом). В ходе трансляции выделяют три фазы: инициации, элонгации и терминции синтеза пептидной цепи (рис. 3.10).

*Инициация* обеспечивает начало синтеза пептида. Она заключается в объединении двух находящихся до этого порознь в цитоплазме субчастиц рибосомы на определенном участке иРНК и присоеди-

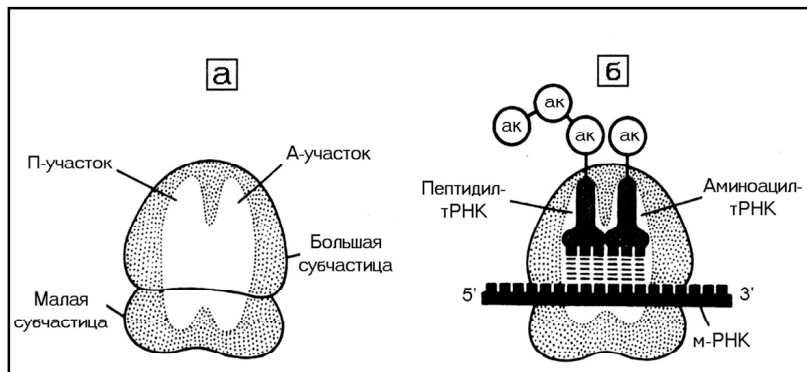


Рис 3.9. Связывание молекулы т-РНК с рибосомой:

а - ненагруженная рибосома; б - нагруженная рибосома; ак - аминокислота (по В.Н. Ярыгину).

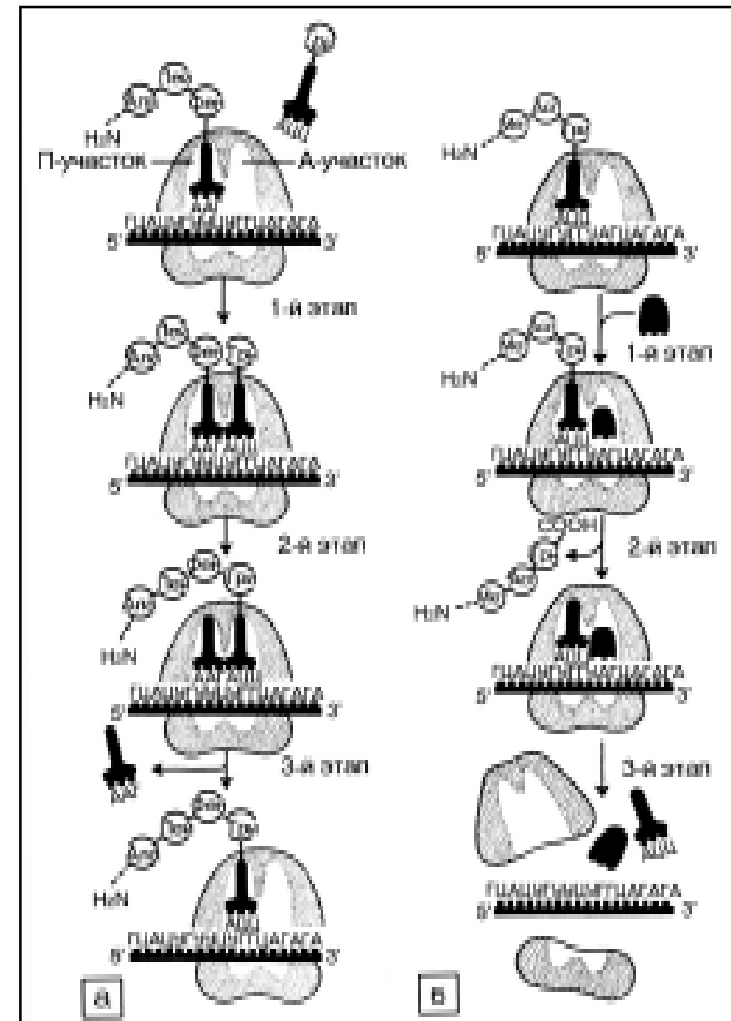


Рис. 3.10. Элонгация (а) и терминция (б) синтеза полипептидной цепи (по В.Н. Ярыгину).

нии к ней первой аминоацил-тРНК. В молекуле иРНК вблизи ее 5'-конца располагается участок, комплементарный рРНК малой субчастицы рибосомы и специфически узнаваемый ею. Малая субчастица соединяется с иРНК таким образом, что стартовый кодон АУГ располагается в области П-участка. После описанного события происходит объединение большой и малой субчастиц рибосомы и форми-

рование ее пептидильного и аминокислотного участков. П-участок занят аминоацил-тРНК, а в А-участке располагается следующий за стартовым кодон. Процессы инициации катализируются особыми белками (факторами инициации), подвижно связанными с малой субчастицей рибосомы. После завершения фазы инициации факторы инициации отделяются от рибосомы.

*Элонгация* или удлинение пептида представляет собой циклически повторяющиеся события, при которых происходит специфическое узнавание аминоацил-тРНК очередного кодона, находящегося в А-участке, и комплементарное взаимодействие между антикодоном и кодоном. При соединении тРНК антикодоном с кодоном иРНК транспортируемая ею аминокислота располагается в А-участке, поблизости от ранее включенной аминокислоты, находящейся в П-участке. Между двумя аминокислотами образуется пептидная связь, в результате чего предыдущая аминокислота теряет связь со своей тРНК и присоединяется к аминокислот-тРНК, находящейся в А-участке. тРНК, расположенная в П-участке высвобождается и уходит в цитоплазму. Перемещение тРНК из А-участка в П-участок сопровождается продвижением рибосомы по иРНК на шаг, равный одному кодону. В дальнейшем следующий кодон приходит в контакт с А-участком, “опознается” соответствующей аминокислот-тРНК, которая разместит здесь свою аминокислоту. Последовательность таких событий протекает до тех пор, пока в А-участок рибосомы не поступит кодон-терминатор.

*Терминация*, или завершение синтеза полипептида, связана с узнаванием одного из терминирующих кодонов. К последней аминокислоте пептидной цепи присоединяется вода и ее карбоксильный конец отделяется от тРНК. Пептидная цепь теряет связь с рибосомой и последняя распадается на 2 субчастицы.

Клетка, как открытая биологическая система, обменивается веществами с окружающей средой. Пассивный перенос осуществляется за счет кинетической энергии, тогда как для активного транспорта необходима метаболическая энергия.

Плазматическая мембрана избирательно замедляет и регулирует обмен веществами.

При свободном транспорте молекулы или ионы передвигаются пассивно в свободном виде, а при транспорте с переносчиком – в комплексе с имеющимися в самой мембране транспортными молекулами.

*Диффузия* (лат. diffusio – распространение, растекание) – проникновение молекулы одного вещества в другое при из непосредствен-

ном соприкосновении или через мембрану. Газы, например, кислород, потребляемый клетками при дыхании, и образующаяся в процессе дыхания двуокись углерода, в растворе быстро диффундируют через мембраны, перемещаясь из области с высокой концентрацией в область с низкой концентрацией, т.е. по диффузионному градиенту. Диффузия через мембрану происходит более медленно, т.к. липиды мембраны служат препятствием, ограничивающим скорость.

Согласно теории двух путей, или теории «липидного фильтра», вещества, растворимые в липидах, могут диффундировать через липидный слой, тогда как остальным веществам приходится использовать крошечные “поры” в слое липидов. Скорость прохождения более крупных частиц (диаметром более 0,005 мкм.) зависит не только от их молекулярной массы, но и пропорциональна их растворимости. Диффузия воды через полупроницаемую мембрану, например, плазматическую, называется осмосом. В ходе этого процесса происходит понижение концентрации свободной воды в клетке, что объясняется осмотическим влиянием растворенных веществ и действием структурированных компонентов (макромолекулы, капилляры клеточной стенки и т.д.). Осмотическое поглощение воды ведет к увеличению объема клетки. Эритроциты в чистой воде разбухают до тех пор, пока не лопаются. Растительная клетка лишь немного увеличивается в размерах, и осмотическое поглощение воды ведет к созданию высокого гидростатического давления в вакуоли – тургорного давления, которое противодействует поглощению воды.

Плазматическая мембрана содержит транспортные белки, которые связывают субстраты и транспортируют их через мембрану. Существуют различные переносчики с разным механизмом действия и разной субстратной специфичностью.

*Пассивный транспорт* – это катализируемый перенос с переносчиком по градиенту электрохимического потенциала, или облегченная диффузия. Таким образом, проходят через мембрану сахара, аминокислоты и другие вещества.

*Сопряженный транспорт* – это особый случай катализируемого переноса. Некоторые переносчики транспортируют два разных субстрата вместе или в одном направлении, или в противоположных.

*Активный транспорт* – это сопряженный с потреблением энергии перенос молекул или ионов через мембрану против градиента концентрации. Энергия требуется потому, что вещество должно двигаться вопреки своему естественному стремлению диффундировать в противоположном направлении. Транспортные АТФ-азы – это высокомолекулярные транспортные белки, способные расщеплять АТФ с

высвобождением энергии. Этот процесс служит двигателем активного транспорта. Таким способом через мембрану переносятся протоны (протонный насос) или неорганические ионы (ионный насос). Например: секреция HCl в желудке млекопитающих, широко распространенный  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -насос, который перекачивает  $\text{K}^+$  в клетку, а  $\text{Na}^+$  — из нее. С помощью протонных и ионных насосов создаются неравновесные состояния — электрохимические потенциалы. Они используются для осуществления параллельного (антипараллельного) транспорта и переносят различные субстраты против их концентрационных градиентов. Например, транспортировка в одном направлении  $\text{Na}^+$  и сахар в животных клетках,  $\text{H}^+$  и сахар в растительных клетках.

Активный транспорт может осуществляться путем экзо- и эндоцитоза.

*Эндоцитоз* — это образование пузырьков путем впячивания плазматической мембраны при поглощении твердых частиц (фагоцитоз) или растворенных веществ (пиноцитоз). Возникающие при этом гладкие или окаймленные эндоцитозные пузырьки называют фагосомами или пиносомы. Путем эндоцитоза яйцеклетки поглощают желточные белки, лейкоциты поглощают чужеродные частицы и иммуноглобулины, почечные канальцы всасывают белки из первичной мочи.

*Экзоцитоз* — процесс, противоположный эндоцитозу. Различные пузырьки из аппарата Гольджи, лизосом сливаются с плазматической мембраной, освобождая свое содержимое наружу. При этом мембрана пузырька может либо встраиваться в плазматическую мембрану, либо в форме пузырька возвращаться в цитоплазму. В настоящее время получены данные, подтверждающие участие лизосом в удалении целых клеток и их частей из организма, т.е. лизосомы выполняют процесс аутофагии клеток.

### 3.4. ФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Одной из основных биологических особенностей клетки как элементарной живой системы является ее способность к авторепродукции. Репродукция клеток лежит в основе развития, роста, размножения и регенерации организма. Период существования клетки от момента ее образования путем деления материнской клетки до собственного деления или смерти называют жизненным или клеточным циклом. Для клеток не делящихся клеточных популяций клеточный цикл составляет период от образования клетки в результате деления до ее смерти. Обязательным компонентом клеточного цикла является митотический цикл — совокупность процессов, происходящих в клетке от одного деления до следующего и заканчивающихся образованием

двух клеток новой генерации. В митотическом цикле клеток размножающейся клеточной популяции можно различать два больших периода: период между делениями — интерфазу, когда клетка растет, функционирует и подготавливается к делению, и деление клетки — митоз.

В интерфазе в клетке происходит ряд процессов: рост клетки, репликация ДНК, удвоение числа хроматид, образование белков митотического аппарата деления, образование и накопление энергии. Интерфазу можно разделить на три периода.

1. *Постмитотический или пресинтетический, период  $G_1$* . В этот период клетки растут, синтезируют РНК, белки, накапливают энергию, но синтез ДНК отсутствует. Пресинтетический период характеризуется тем, что ядро и клетки содержат  $2n$  хромосом, каждая из которых образована одной, а не двумя хроматидами. Хромосомы деспирализованы. Если количество ДНК, содержащееся в 23 хроматидах ядра, обозначить  $C$ , то в  $G_1$  имеется  $2C$  ДНК.

2. *Синтетический, S-период*. В клетках идет активный синтез ДНК, ее репликация. Каждая хромосома достраивает вторую хроматиду. В итоге концентрация ДНК в ядре достигает  $4C$ , кариотип равен  $2n$ , каждая хромосома состоит из 2 хроматид.

3. *Постсинтетический или премитотический,  $G_2$ , период*. В клетке идет синтез белков митотического аппарата, накапливается энергия. Далее следует деление клетки. При этом нарушается константа ядерно-цитоплазматического отношения, что и служит толчком к митозу.

Совокупность процессов подготовки клетки к делению и само митотическое деление составляют митотический цикл клетки. Если дочерние клетки сразу же приступают к подготовке к следующему митозу, то их митотический цикл совпадает с жизненным циклом. В других случаях дочерние клетки подвергаются дифференцировке и выполняют различные функции. Их жизненный цикл заканчивается смертью клетки.

Различают два способа деления клеток — не прямое, или митоз (греч. *mitos* — нить), и прямое — амитоз (греч. *a* — отрицание + митоз). В митозе различают собственно митоз, мейоз и эндомитоз. Амитоз делят по форме (равномерный, неравномерный, множественный, без цитотомии) и по виду (генеративный, реактивный, дегенеративный).

Первое описание отдельных фаз митоза сделал И.Д.Чистяков в 1874г., а подробное описание и введение терминологии принадлежит Э.Страсбургеру в растительных клетках (1876-1879) и в животных — В.Флемингу (1882).

### 3.4.1. СОБСТВЕННО МИТОЗ

Митоз – единственный вид полноценного деления клеток животных и растений, при котором все клетки проходят ряд последовательных изменений, приводящих к образованию двух дочерних клеток с диплоидным набором хромосом и полным набором генов, необходимых для развития всех видовых и индивидуальных наследственных свойств. В процессе митоза последовательно протекает пять фаз: профаза, прометафаза, метафаза, анафаза и телофаза (рис. 3.11).

*Профаза.* В клетке, вступающей в деление, хромосомы приобретают вид клубка из множества тонких, слабо спирализованных нитей. В самом начале профазы центриоль делится на две, и они расходятся к противоположным полюсам клетки. Одновременно хромосомы спирализуются, вследствие чего укорачиваются, утолщаются. В ядре имеется диплоидный набор хромосом ( $2n$ ), каждая хромосома образована 2 хроматидами и концентрация ДНК равна  $4C$ . Между

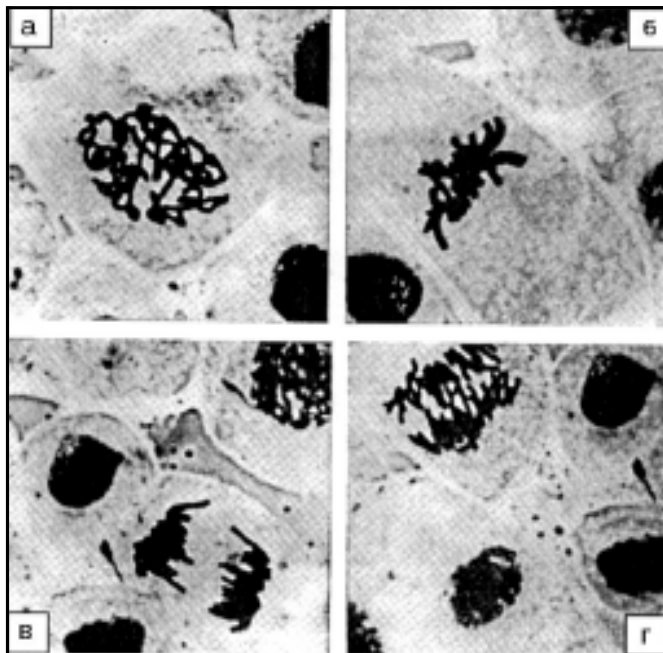


Рис. 3.11. Митоз в клетках корешка лука:

а - профаза; б - метафаза; в - поздняя анафаза; г - ранняя анафаза и поздняя телофаза (по О. Necasu et al.).

центриолями формируется лучистая фигура. Исчезает ядрышко, оболочка под действием лизосом растворяется. Веретено деления образовано тонкими трубочками 2-х типов: полюсные (сплошные), связывающие обе центриоли, и хромосомные, крепящиеся к центромерам.

*Прометафаза.* В центре клетки находится протоплазма с незначительной вязкостью. Погруженные в нее хромосомы направляются к экватору клетки. Ядерная оболочка растворена (могут быть ее остатки).

*Метафаза.* Хромосомы располагаются в области экватора. Хорошо видны все хромосомы, поэтому изучение и подсчет хромосом проводят в этой фазе. Каждая хромосома продольно расщепляется на две хроматиды – дочерние хромосомы, соединенные в области центромеры. Характеристика ядра:  $2n$  – 2 хроматиды –  $4C$  ДНК.

*Анафаза.* Происходит расхождение хроматид, которые после этого становятся сестринскими или дочерними хромосомами. Нити веретена сокращаются, отходят к полюсам и за ними следуют дочерние хромосомы. Бурные процессы идут в цитоплазме, которая при микрокино съемке имеет вид кипящей жидкости. По завершении движения на полюсах клетки собираются два равноценных полных набора хромосом с характеристикой ядра:  $2n$  – 1 хроматида –  $2C$  ДНК.

*Телофаза.* Дочерние хромосомы деспирализуются, теряют ясные очертания, вокруг них формируются ядерные оболочки, восстанавливается ядрышко, центриоли. Клеточный центр теряет активность. Начинается цитотомия – деление цитоплазмы. Характеристика ядра:  $2n$  – 1 хроматида –  $2C$  ДНК.

Продолжительность каждого из периодов митотического цикла и фаз митоза различна и длится от нескольких минут до сотен часов, что зависит от ряда причин: типа тканей, физиологического состояния организма, внешних факторов ( $t^0$ , света, химических веществ).

### 3.4.2. МЕЙОЗ

Мейоз (греч. meiosis – уменьшение) – вид деления возник как особая форма митоза, обеспечивающая размножение организмов. В результате мейоза из соматической клетки с диплоидным набором хромосом ( $2n$ ) возникает 4 половые клетки с гаплоидным набором ( $n$ ). Мейоз состоит из двух последовательных делений: первое – редукционное, уменьшающее число хромосом вдвое, второе – эквационное (уравнительное), когда клетки сохраняют гаплоидный набор хромосом (рис. 3.12). Самым сложным является мейоз I, у которого усложнена профаза. Она состоит из 5 стадий.

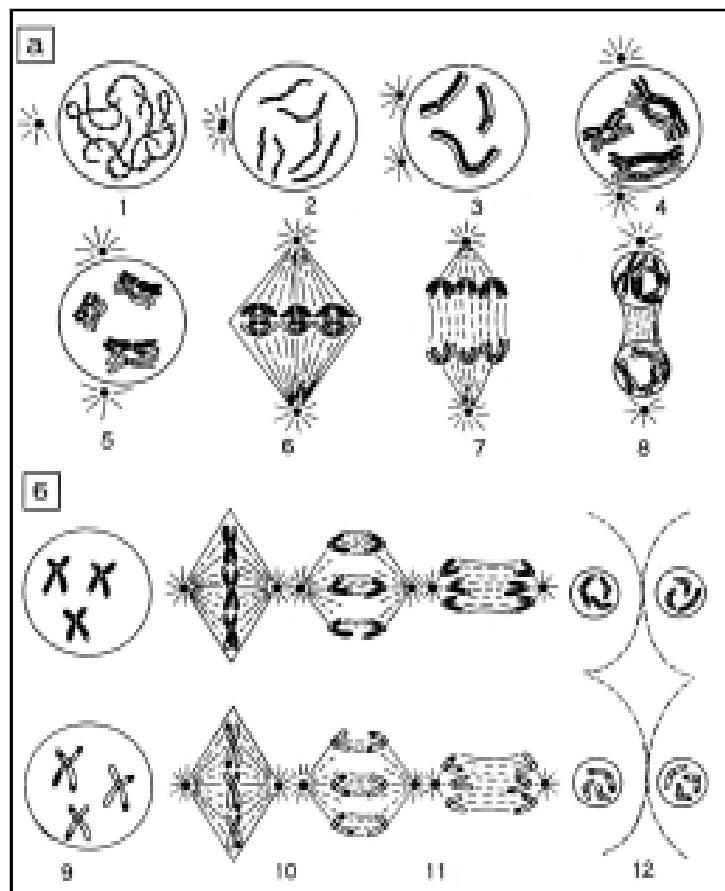


Рис. 3.12. Схема мейоза:

а - мейоз I (1 - лептомея; 2 - зиготомея; 3 - пахитомея; 4 - диплотомея; 5 - диакинез; 6 - метафаза I; 7 - анафаза I; 8 - телофаза I); б - мейоз II (9 - интерфаза; 10 - метафаза II; 11 - анафаза II; 12 - телофаза II) (по D.G. Harnden).

*Лептомея* характеризуется увеличением размера ядра, в нем хорошо виден диплоидный набор хромосом. Они тонкие, нитевидные, каждая состоит из двух хроматид.

В *зиготомеи* происходит конъюгация хромосом. Гомологичные хромосомы хромомерами точно прикладываются друг к другу по всей длине. Этот процесс называется конъюгацией (лат. conjugatio – соединение). Конъюгация совершается с удивительной точностью. Центромера одной гомологичной хромосомы прилегает к другой, как и

хромомеры.

*Пахитомея* очень продолжительна. Конъюгирующие хромосомы тесно прилегают друг к другу, образуя биваленты. Бивалент состоит из 4-х хроматид (тетрада). В эту стадию начинается процесс кроссинговера (перекреста) хромосом, благодаря которому гомологичные хромосомы обмениваются отдельными фрагментами (генами), что приводит к обмену наследственной информацией и является одним из механизмов комбинативной изменчивости (рис. 3.13).

*Диплотомея* характеризуется спирализацией хромосом и возникновением сил отталкивания. Хромосомы, составляющие бивалент, начинают отходить друг от друга. Расхождение начинается в области центромер. При расхождении плеч хромосом в некоторых местах четко выявляется картина креста (перекреста), начавшегося в пахитомеи, но плохо заметного в предыдущей стадии.

В *диакинезе* наблюдается спирализация хромосом. Они становятся короткими, толстыми. Оболочка ядра разрушается.

В метафазе I гомологичные хромосомы располагаются попарно в экваториальной плоскости.

В анафазе I происходит процесс расхождения гомологичных хро-

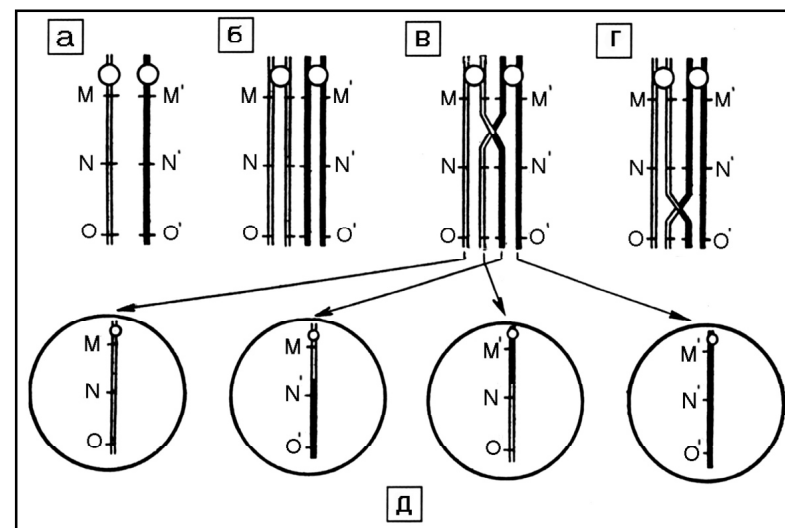


Рис. 3.13. Схема кроссинговера:

а - пара гомологичных хромосом, гетерозиготных по трём локусам; б - стадия четырёх хроматид; в, г - кроссинговер между двумя хроматидами; д - четыре типа комбинаций составов редуцированных хромосом в гаметах, возникших благодаря кроссинговеру (по К. Штерну).

мосом, а не хроматид, к полюсам клетки.

В телофазе I формируются две клетки, ядра которых содержат гаплоидный набор хромосом, каждая хромосома образована 2 хроматидами и концентрация ДНК равна  $2C$ .

Между мейозом I и мейозом II находится короткий временной промежуток (интеркинез), в течение которого не происходит деспирализация хромосом. Мейоз II протекает как обычный митоз с той лишь разницей, что в метафазе II по экватору располагается гаплоидный набор хромосом. В анафазе II к противоположным полюсам расходятся хроматиды. В телофазе II формируются дочерние клетки, ядра которых содержат гаплоидный набор хромосом, каждая хромосома представлена 1 хроматидой и концентрация ДНК равняется  $1C$ . Судьба возникших гамет может быть двоякой: или они идут на образование зиготы, или погибают.

### 3.4.3. АМИТОЗ

Амитоз – прямое деление клетки, которое представляет собой деление ядра без спирализации хромосом и без образования митотического аппарата. Амитоз описал Р.Ремак в 1841г. Прямое деление характеризуется первоначально перешнуровкой ядрышка, затем ядра и цитоплазмы (рис. 3.14). Ядро может делиться на две равномерные части (равномерный амитоз) или две неравные части (неравномерный), либо ядро делится на несколько частей (фрагментация, шизогония у плазмодия). Иногда после деления ядра цитоплазма не делится, и возникают многоядерные клетки (амитоз без цитотомии).

В зависимости от факторов, обусловивших амитоз, выделяют три

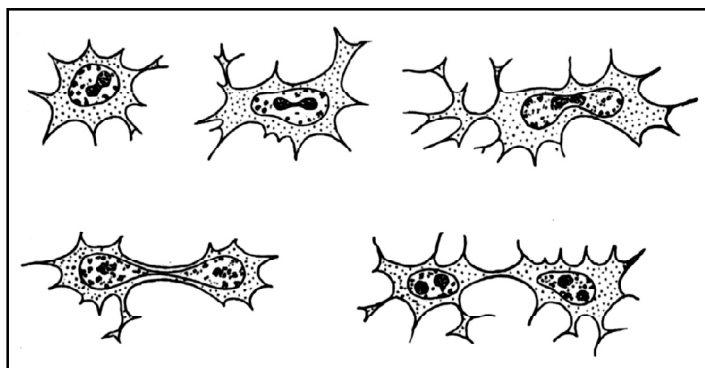


Рис. 3.14. Амитоз:

стадии деления синовиальной клетки мыши (по П.Б. Гофману-Кадошникову).

его вида: генеративный, реактивный и дегенеративный (Жилкин Л.Н., 1966).

*Генеративный амитоз* отмечается при делении высокоспециализированных полиплоидных клеток. Наблюдается у инфузорий при делении макронуклеуса, в некоторых клетках млекопитающих (печени, эпидермиса).

*Реактивный амитоз* выявляется при различных повреждающих воздействиях (ионизирующее облучение), нарушении обменных процессов (голодание, нарушение нуклеинового обмена, денервация ткани). Этот вид амитоза обычно не завершается цитотомией и приводит к образованию многоядерных клеток. Вероятно, его следует рассматривать как компенсаторную реакцию, приводящую к увеличению поверхности обмена между ядром и цитоплазмой.

*Дегенеративный амитоз* возникает в стареющих клетках с угасающими жизненными свойствами. Этот вид представлен фрагментацией и почкованием ядер. Он не имеет отношения к репродукции клеток. Появление дегенеративных форм митоза служит одним из признаков некробиотических процессов.

### 3.4.4. ПРОЛИФЕРАЦИЯ КЛЕТОК

Пролиферация (лат. proles – потомство, fero – несу) – увеличение числа клеток путем митоза, приводящее в росту ткани. В последнее время принято разделять клетки тканей животных по способности к пролиферации на три основные группы: лабильные, стабильные и статические.

К *лабильным* относят такие клетки, которые быстро и легко обновляются в процессе жизнедеятельности организма (клетки крови, эпителии слизистой ЖКТ, эпидермиса и др.).

К *стабильным* клеткам относят клетки таких органов, как печень, поджелудочная железа, слюнные железы и др., которые обнаруживают ограниченную способность к размножению. Последняя проявляется обычно при повреждении данного органа.

К *статическим* клеткам относят клетки миокарда и нервной ткани, которые, как считает большинство исследователей, не делятся или делятся при чрезвычайных условиях.

Процесс заживления ран связан с делением клеток. Значение пролиферации в медицине определяется способностью клеток разных тканей к делению. Ни одна рана не может зажить без деления клеток. И врач, приступая к операции, должен учитывать способность клеток тканей к размножению (пролиферации).



### 3.4.5. МЕХАНИЗМЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК

Механизмы деления клеток были открыты Л. Хартвеллом, Т. Хантом и П. Норсом, за что они были удостоены Нобелевской премии в 2001 г. Ими были открыты специфический класс генов, контролирующих клеточный цикл, а также ключевые регуляторы клеточного цикла – циклин - зависимые киназы (cyclin dependent kinase – CDK). CDK путем химического фосфорилирования других протеинов, проводят клетки через все присущие им циклы делений. Одновременно были открыты специальные циклиновые белки, которые регулируют функцию циклин - зависимых киназ. Концентрация циклинов меняется в течение деления. Они периодически подавляются при каждом клеточном делении, что чрезвычайно важно для осуществления контроля над клеточным циклом.

Среди генов, ответственных за процесс деления, был выделен ген CDK 28, который контролирует первый шаг в процессе прохождения G1 - фазы клеточного цикла, а также ген cdc 2, контролирующий переход от стадии G1 к стадии S и регулирующий различные фазы клеточного цикла.

Белки-циклины – обычные протеины, которые образуются и разрушаются на протяжении каждого клеточного цикла. Они названы так, потому что уровень этих протеинов в ходе клеточного цикла колеблется с определенной периодичностью. Белки-циклины связываются с CDK-молекулами, снижая таким образом CDK-активность и отбирая протеины для их последующего фосфорилирования.

Открытия механизмов деления клеток важны для понимания развития хромосомной неустойчивости в раковых клетках, т.е. каким образом участки хромосом перестраиваются, теряются или неравномерно распределяются между дочерними клетками. Подобные изменения структуры хромосом являются результатом нарушения контроля клеточного цикла. Гены, кодирующие CDK-молекулы и циклины могут работать как онкогены. В ходе клеточного цикла CDK-молекулы и циклины действуют совместно с продуктами генов опухолевых супрессоров. Повышение уровня CDK-молекул и циклинов обнаруживается у человека при опухолях мозга, молочной железы. Клинические исследования могут существенно продвинуться, благодаря использованию ингибиторов CDK-молекул. Эти исследования будут определять принципы разработки терапевтических методов лечения онкологических заболеваний.

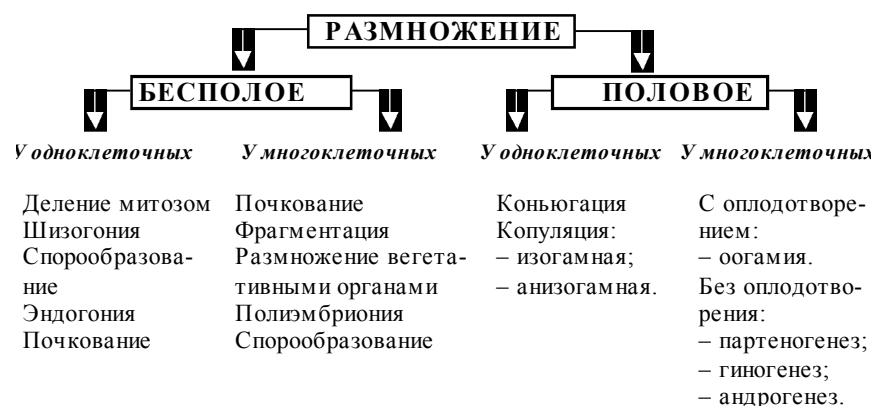
## ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОГО

### Глава IV. РАЗМНОЖЕНИЕ ОРГАНИЗМОВ

#### 4.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ФОРМ РАЗМНОЖЕНИЯ

Способность к самовоспроизведению – одна из основных особенностей живых систем. На молекулярном уровне процесс репродукции определяется способностью нуклеиновых кислот к самоудвоению. На онтогенетическом уровне самовоспроизведение осуществляется в разнообразных формах: от простого деления одноклеточных организмов до полового размножения растений и животных, которое является чрезвычайно сложным процессом в структурном и функциональном отношении.

*Размножение (репродукция) – способность организмов производить себе подобных, свойство организмов производить потомство.* Существование особи поддерживается размножением клеток, а существование вида поддерживается размножением особей. Размножение – необходимое условие существования вида и преемственности последовательных генераций внутри вида. Хотя способы размножения в растительном и животном мире очень разнообразны, их можно свести к двум основным типам: бесполое и половое.



## 4.2. БЕСПОЛОЕ РАЗМНОЖЕНИЕ

*Бесполое размножение – это размножение, в котором участвует только одна родительская особь.* В результате ее деления или почкования образуется одна или несколько новых особей, генотипически идентичных исходной родительской особи. При бесполом размножении обычно не образуются какие-либо специальные клетки и новому организму дают начало соматические клетки.

Бесполое размножение встречается: у простейших (амебы, жгутиковые, инфузории), у бактерий, цианобактерий и некоторых зеленых водорослей в виде простого деления пополам, шизогонии – у плазмодиев, почкования – у дрожжевых грибов, сосущих инфузорий. Внутреннее почкование или эндогония наблюдается у токсоплазмы. У многоклеточных животных бесполое размножение представлено почкованием у губок, гидры (почка из экто- и энтодермы), фрагментацией (перешнуровка тела на ряд частей) у ресничных (планария) и кольчатых червей.

У многоклеточных растений для размножения служат вегетативные органы: корень (вишня, слива, шиповник), стебель (смородина, крыжовник, ива), лист (бегония, фиалки, гиацинт), клубни (картофель, георгины), луковицы (тюльпаны, лук, чеснок), корневище (пырей, осот) и другие.

*Полиэмбриония – это случай бесполого размножения на стадиях эмбрионального развития.* У животных полиэмбрионию описал И.И.Мечников, который наблюдал расщепление бластул у медузы и развитие из каждого агрегата клеток целого организма. Этот способ размножения наблюдается и у человека. С ним связывают развитие двойни – однояйцевых близнецов.

*Спорообразование – это разновидность вегетативного размножения, для которого характерно развитие специальных клеток.* Спора (греч. spora – посев, семя) – одна из стадий жизненного цикла, служащая для размножения. Она состоит из клетки, возникающей путем митоза или мейоза. Спора покрыта оболочкой, защищающей ее от неблагоприятных условий внешней среды. Спорообразование наблюдается: у простейших – спорогония (споровики), у водорослей (улотрикс), у грибов, мхов, папоротников, хвощей. У бактерий, хотя и образуются споры, но они служат для выживания в неблагоприятных условиях, а не для размножения. Спорообразование как способ размножения наблюдается у высших растений.

Бесполое размножение характерно для животных с относительно низким уровнем структурно-физиологической организации, к которым

принадлежат многие паразиты человека. У паразитов бесполое размножение служит не только увеличению численности особей, но и способствует захвату новых ареалов, помогает пережить неблагоприятные условия.

## 4.3. ПОЛОВОЕ РАЗМНОЖЕНИЕ

*Половое размножение – это возникновение и развитие потомства из оплодотворенной яйцеклетки – зиготы (греч. zygota – спаренная), т.е. слившихся женской и мужской половых клеток.* При половом размножении преемственность между поколениями осуществляется только через половые клетки – гаметы (греч. gamos – брак) с гаплоидным набором хромосом, возникающие благодаря мейозу (яйцеклетка и сперматозоид).

В ходе исторического развития живой природы половое размножение стало доминирующим в растительном и животном мире, т.к. по сравнению с бесполом оно имеет ряд существенных преимуществ:

1. Достигается более высокий коэффициент размножения, т.е. возникает большее количество зачатков новых особей.

2. Происходит полное обновление генома организма в связи с объединением материнской и отцовской генетической информации. Этот факт является постоянным источником наследственной изменчивости, имеющей особое значение для эволюционной пластичности видов, а также расширяет адаптивные возможности последних к абиотическим и биотическим условиям и гарантирует успех в борьбе за существование.

В основе полового размножения лежит половой процесс, суть которого сводится к объединению в наследственном материале для развития потомка генетической информации его родителей.

Половое размножение у многоклеточных, в том числе и у человека, характеризуется тремя внешними морфологическими особенностями.

1. Источником образования новых организмов служат специальные клетки родительского организма – половые клетки (гаметы).

2. Имеется два рода половых клеток – мужские и женские, которые чаще всего вырабатываются разными особями (кроме случаев истинного гермафродитизма). Половые клетки отличаются друг от друга по своим морфологическим и физиологическим свойствам, т.е. обладают половой дифференцировкой.

3. Для образования нового организма необходимо слияние по меньшей мере двух половых клеток – мужской и женской.

В процессе эволюции эукариот сформировались три основных вида полового размножения: конъюгация, копуляция и нерегулярные типы полового размножения.

*Конъюгация* (лат. *conjugatio* – соединение) – форма полового процесса, обеспечивающего повышение наследственной изменчивости, при которой не образуются специальные половые клетки. Характерна для прокариот (энтеробактерии, псевдомонады и другие.), простейших (инфузории), водорослей (диатомовые, улотрикс), грибов. В процессе конъюгации две особи временно соединяются с целью обмена наследственным материалом, в результате чего появляются особи, генетически отличные от родительских организмов. В дальнейшем они осуществляют бесполое размножение.

*Копуляция* (лат. *copulatio*) – процесс слияния двух половых клеток (или особей) внешне почти не различающихся (изогамия) или различающихся (анизогамия). Изогамия характерна для одноклеточных водорослей, низших грибов, корненожек радиолярий, жгутиковых (политома), анизогамия – для хламидомонады, плазмодиев. Если различия в гаметах резко выражены (оогамия), то говорят об оплодотворении (рис. 4.1.а). Оогамная копуляция характерна для высших позвоночных и человека.

Нерегулярные типы полового размножения представлены партеногенезом, гиногенезом и андрогенезом.

*Партеногенез* (греч. *parthenos* – девственница) – это процесс развития зародыша из неоплодотворенной яйцеклетки (рис. 4.1.б). Естественный партеногенез впервые был описан Ш.Боне в XVIII веке. Он характерен для низших ракообразных, коловраток, перепончатокрылых (пчелы, осы), отмечается также у птиц (индейка). Партеногенез можно стимулировать искусственно, вызывая активацию неоплодотворенных яиц путем воздействия различными факторами. Искусственный партеногенез был описан в 1886г. А.А Тихомировым. Различают партеногенез соматический (диплоидный) и генеративный (гаплоидный). При соматическом партеногенезе яйцеклетка не претерпевает редукционного деления, а если и претерпевает, то два гаплоидных ядра, сливаясь вместе, восстанавливают диплоидный набор хромосом. При генеративном партеногенезе зародыш развивается из гаплоидной клетки (трутни медоносной пчелы). Партеногенез у растений называют апомиксис.

*Гиногенез* (греч. – *gynē* – женщина) – это такой вид полового размножения, при котором сперматозоиды участвуют как стимуляторы развития яйцеклетки (псевдогамия), но оплодотворения не происходит (рис. 4.1.в). Развитие зародыша идет за счет женского ядра.

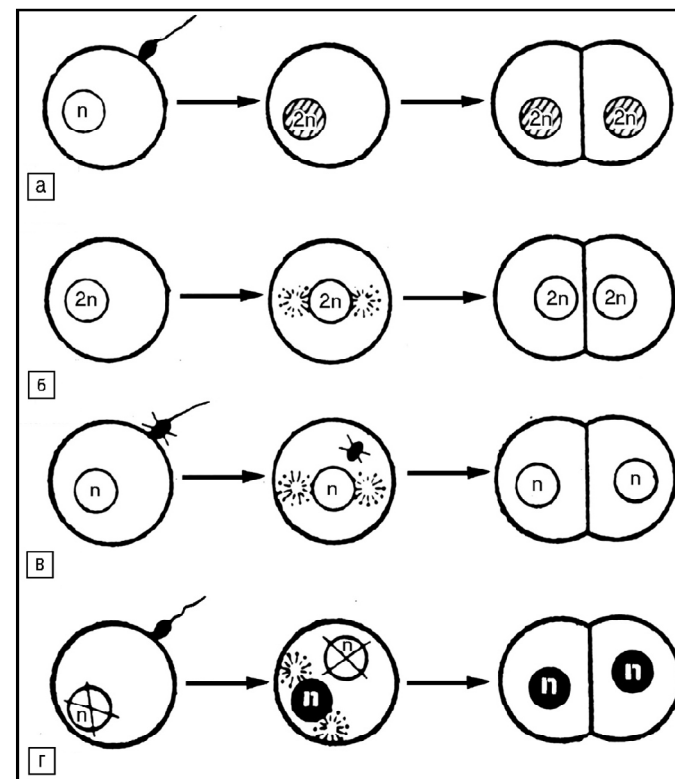


Рис. 4.1. Виды полового размножения:

а - нормальное оплодотворение; б - партеногенез; в - гиногенез; г - андрогенез (по М.Е. Лобашову).

Гиногенез обнаружен у некоторых видов нематод, костистых рыб, земноводных и многих покрытосеменных растений.

*Андрогенез* (греч. *andros* – мужчина) – такой вид размножения, при котором развитие яйца осуществляется только за счет мужских ядер и материнской цитоплазмы (рис. 4.1.г). Андрогенез может иметь место в тех случаях, когда ядро яйцеклетки гибнет до момента оплодотворения. Если в яйцеклетку попадает один сперматозоид, то развивающийся зародыш с гаплоидным набором хромосом оказывается маложизнеспособным. Жизнеспособность андрогенных зигот нормализуется, если восстанавливается диплоидный набор хромосом. При полиспермии возможно слияние двух мужских пронуклеусов. Андрогенез отмечен у тутового шелкопряда,

паразитической осы, у табака, кукурузы.

Явления андрогенеза и гиногенеза используют при изучении наследственности, исследовании ядерно-цитоплазматического взаимодействия, для получения строго гомозиготных организмов, а также животных одного пола.

#### 4.3.1. ГАМЕТОГЕНЕЗ. ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ГАМЕТ

Процесс образования половых клеток называется *гаметогенезом*. У животных половые клетки, как и соматические, происходят из эмбриональных. Обособляющиеся в эмбриогенезе зачатковые клетки путем ряда повторных делений дают гониальные клетки – гонии. Вначале они сходны у обоих полов, но затем дифференцируются у самцов – в сперматогонии, а у самок – в оогонии. В гаметогенезе (сперматогенезе, оогенезе) выделяют четыре периода: период размножения, период роста, период созревания и период формирования (рис. 4.2).

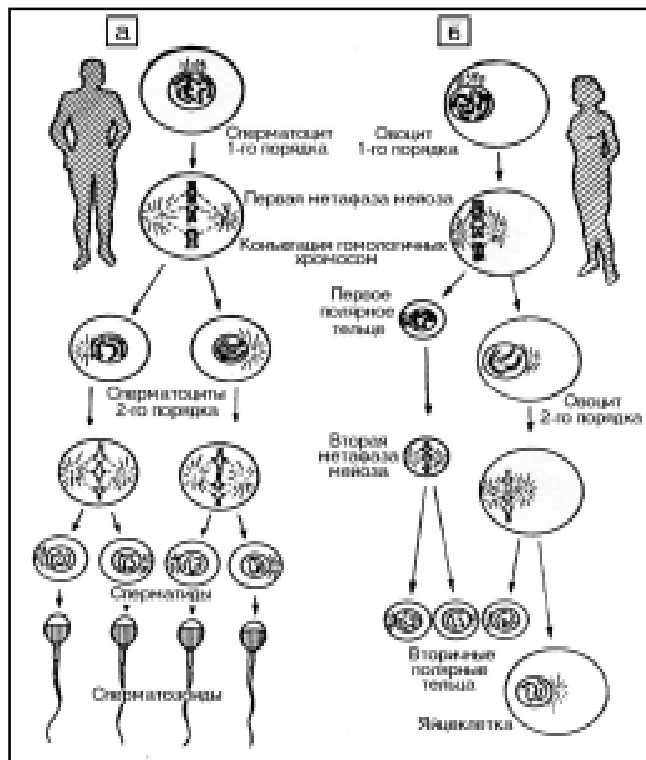


Рис. 4.2. Образование сперматозоидов (а) и яйцеклетки (б) у человека (по Н.П. Дубинину).

*Сперматогенез.* В течение первого периода – периода размножения – клетки полового зачатка представлены сперматогониями. Это мелкие округлые клетки с очень незначительным количеством цитоплазмы, энергично размножающиеся митозом. Сперматогонии в семеннике млекопитающих и человека размножаются в течение почти всей жизни организма, до старости. С наступлением половой зрелости и даже раньше часть сперматогониев прекращает размножаться и вступает на путь превращения в сперматозоиды. По мере накопления сперматогониев все новые их генерации вступают на путь превращения в половые клетки. Период роста – второй период сперматогенеза – характеризуется прекращением размножения сперматогониев и превращением их в сперматоциты I порядка. Они растут, увеличиваясь в размере в 4 и более раза. Лежат в стенке канальца ближе к его просвету. Период созревания заключается в двух быстро следующих друг за другом делениях (мейоз I и мейоз II) сперматоцитов I порядка, в результате чего сначала образуются сперматоциты II порядка, а затем сперматиды. По объему сперматоциты II порядка вдвое, а сперматиды вчетверо мельче по объему сперматоцитов I порядка и расположены еще ближе к просвету семенного канальца. В течение периода формирования сперматиды превращаются в сперматозоиды.

*Оогенез.* Период размножения при оогенезе проходит у млекопитающих и человека в течение эмбрионального развития женского организма. К концу внутриутробного развития зародыша оогонии прекращают размножаться и становятся ооцитами I порядка, которые вырастают незначительно и сохраняются в яичнике до половой зрелости организма. С наступлением половой зрелости отдельные ооциты вступают в период роста. При этом выделяют период «малого роста», когда происходит увеличение размеров ядра и цитоплазмы, и период «большого роста», в течение которого в цитоплазме накапливаются желточные включения (белки, жиры, жироподобные вещества). Желтка много в яйцах амфибий, рептилий, птиц и очень мало в яйцах ланцетника, плацентарных млекопитающих и человека. Ядро превращается в крупный, чаще всего неокрашиваемый ядерными красителями, «зародышевый пузырек». Центросома у многих животных исчезает. В периоде созревания происходят два последовательных резко неравномерных деления. Ооцит I порядка делится на крупную клетку – ооцит II порядка и мелкую – первое редукционное тельце. Ооцит II порядка отделяет от себя второе редукционное тельце, а сам становится зрелой яйцеклеткой. Первое редукционное тельце может митотически поделиться на два. Неравномерность де-

лений созревания при оогенезе объясняется биологической целесообразностью максимального снабжения цитоплазмой и желтком яйцеклетки.

Таким образом, основные отличия оогенеза от сперматогенеза сводятся к следующему: период размножения оогониев в отличие от сперматогониев заканчивается к моменту рождения; период роста при оогенезе длиннее, чем при сперматогенезе и имеет подразделение на период «малого» и «большого» роста; ооцит вырастает значительно больше, чем сперматоцит и накапливает желточные включения; из ооцита I порядка в противоположность сперматоциту I порядка получается не 4, а лишь I полноценная половая клетка; в оогенезе практически отсутствует период формирования.

Образовавшиеся в процессе гаметогенеза половые клетки имеют следующее строение.

*Яйцеклетки* – овальные, крупные, малоподвижные или совсем неподвижные клетки, которые в сотни и даже в миллионы раз крупнее сперматозоидов. У большинства животных яйцеклетка лишена центросомы и не способна в обычных условиях к самостоятельному делению.

По содержанию желтка яйцеклетки делятся на два основных типа: *изолецитальные* (первично- и вторичнолецитальные) и *полилецитальные* (центролецитальные и телолецитальные с умеренным и чрезмерным содержанием желтка). При малом количестве желтка в яйцеклетке он распределен в цитоплазме равномерно, и ядро находится примерно в центре. Такие яйцеклетки называют *алецитальными* (яйцеклетки млекопитающих, плоских червей). Поскольку яйцеклетки млекопитающих все же содержат небольшое количество равномерно расположенного желтка, их можно назвать и изолецитальными. К ним относятся также яйца многих моллюсков, иглокожих, ланцетника. В *телолецитальных* яйцах желток неравномерно распределен в цитоплазме. В области анимального (лат. animal – животное) полюса желтка мало или почти совсем нет. Большая часть его находится в вегетативном (лат. vegetus – живой) полушарии, где желточные зерна лежат более плотно. Примером телолецитальных яиц с умеренным содержанием желтка являются яйца амфибий, а яйца пресмыкающихся, птиц относят к чрезмерно богатым желтком. *Центролецитальные* яйца имеют большое количество равномерно расположенного желтка. Однако у поверхности яйца имеется тонкий слой цитоплазмы, почти лишенный желтка. Расположенное ближе к центру яйца ядро также окружено слоем относительно чистой цитоплазмы. Эти яйца характерны для членистоногих.

Распределение желтка играет роль для всех последующих процессов эмбриогенеза, поскольку определяет будущую пространственную организацию зародыша. Оно является скорее внешним проявлением более тонких процессов поляризации яйцеклеток, происходящих в кортикальном слое и прилежащих к нему цитоскелетных структурах. Кортикальный слой – это поверхностный слой цитоплазмы яйца вместе с плазматической мембраной, в котором находятся микрофиламенты и кортикальные гранулы. Он играет важную роль в кортикальной реакции при оплодотворении.

Яйцеклетка защищена оболочками (рис. 4.3.а). Различают первичную оболочку, которая образуется самой яйцеклеткой; вторичную оболочку, являющуюся продуктом деятельности фолликулярных клеток и третичные оболочки, которыми яйцо окружается во время прохождения по яйцеводу.

Первичная оболочка имеется у яйцеклеток всех животных. Ее называют желточной. У человека и млекопитающих первичная оболочка входит в состав плотной оболочки, образуя ее внутреннюю часть. Внешняя часть плотной оболочки продуцируется фоллику-

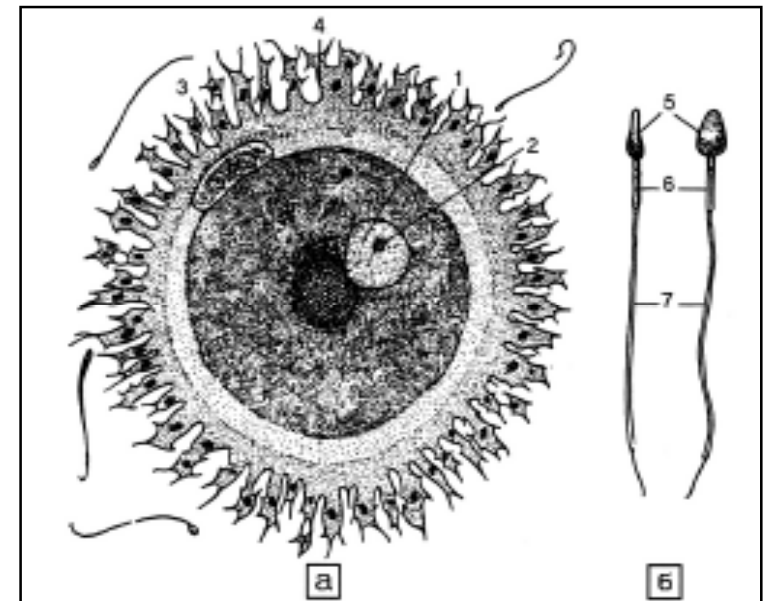


Рис. 4.3. Яйцеклетка (а) (х400) и сперматозоид (б) (х2000) человека: 1 - ядро; 2 - ядрышко; 3 - полярное тельце; 4 - corona radiata; 5 - головка; 6 - шейка; 7 - хвост (по К. Вилли, В. Детье.).

лярными клетками и является вторичной оболочкой. Изнутри плотная оболочка пронизана микроворсинками яйца, а снаружи – микроворсинками фолликулярных клеток. При большом увеличении она выглядит исчерченной и получила название лучистой оболочки (согона radiata) или блестящей оболочки (zona pellucida). Плотная оболочка совмещает в себе первичную и вторичную оболочки.

Третичные оболочки хорошо развиты у пресмыкающихся, птиц, яйцекладущих млекопитающих, а также у хрящевых рыб и амфибий. Эти оболочки не имеют клеточного строения, они образуются за счет секретов желез яйцевода и защищают зародыш от механических повреждений и действия вредных биотических факторов. У наземных позвоночных третичные оболочки участвуют в запасании воды и питательных веществ для нужд зародыша.

У яйцеклеток снижено значение ядерно-цитоплазматического отношения благодаря увеличенному объему цитоплазмы, в которой размещен желток для развития зародыша. После оплодотворения в еще дробящемся яйце происходит перераспределение цитоплазмы (цитоплазматическая сегрегация). Допускается, что на ранних стадиях способность blastomeres развиваться в определенном направлении зависит от наследования ими веществ, полученных за счет ооплазматической сегрегации и концентрирующихся в разных участках цитоплазмы яйцеклетки.

*Сперматозоиды* – мелкие, подвижные клетки, максимально лишены питательных веществ. Сперматозоид имеет головку, шейку и хвост (рис. 4.3.б). Головка представлена ядром, окруженным лишь тонким слоем цитоплазмы. В последней обнаруживается акросома, которая образуется за счет пластинчатого комплекса сперматозоида. Она состоит из компактной массы и мембраны, лежащих над ядром. Акросоме отводится большая роль в обеспечении проникновения сперматозоида в яйцо при оплодотворении. В шейке сперматозоида располагаются две центриоли (проксимальная и дистальная). Дистальная центриоль участвует в образовании осевой нити хвоста, а проксимальная – веретена деления оплодотворенного яйца. Хвост, или жгутик, служит органом движения сперматозоида. В основе его лежит осевая нить, окруженная небольшим количеством цитоплазмы и плазмалеммой. Энергию для движения жгутика генерируют митохондрии. Они занимают почти всю среднюю часть сперматозоида и располагаются в виде компактных изолированных скоплений, окружая дистальную центриоль и начало осевой нити хвоста.

Сперматозоид вносит при оплодотворении центросому в яйцеклетку. Цитоплазма головки сперматозоида имеет жидкокристалличес-

кое состояние, чем достигается устойчивость сперматозоидов к неблагоприятным факторам внешней среды. Из-за малого количества цитоплазмы ядерно-цитоплазматическое отношение у сперматозоида высокое, что соответствует главной функциональной задаче – транспортировке наследственного материала к яйцеклетке. Акросомный аппарат обеспечивает проникновение ядра сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки путем растворения ее оболочек, особыми ферментами (гиалуронидаза, протеиназа).

#### 4.3.2. ОСЕМЕНЕНИЕ. ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

*Ряд процессов, обуславливающих встречу сперматозоида и яйцеклетки, получил название осеменение.* Различают наружное (у рыб, земноводных) и внутреннее (у пресмыкающихся, птиц, млекопитающих) осеменение. При наружном осеменении сперматозоиды и яйцеклетки выделяются в окружающую среду. При внутреннем осеменении, которое осуществляется посредством копулятивных органов и обусловлено системой безусловных и условных рефлексов, сперматозоиды вводятся самцом непосредственно в половые пути самки, что гарантирует встречу гамет в относительно постоянных условиях.

Полагают, что гаметы выделяют особые вещества – гамоны, которые обеспечивают их взаимодействие на расстоянии. Яйцеклетка выделяет гиногамоны I и II, сперматозоид – андрогамоны I и II. Гиногамон I представляет собой низкомолекулярные небелковые соединения, которые стимулируют подвижность сперматозоидов и повышают вероятность его контакта с яйцом. Антагонистом гиногамона I является андрогамон I со сходной химической структурой, тормозящий движение сперматозоидов и предохраняющий их от преждевременной растраты энергии. Гиногамоны II (фертилизины), по химической структуре являющиеся белками или гликопротеидами, вообще блокируют двигательную активность сперматозоидов и способствуют фиксации сперматозоида на оболочке яйцеклетки. Значительное количество спермиев, выделяющееся при внутреннем осеменении, необходимо для растворения оболочки яйца (андрогамон II, гиалуронидаза).

*Оплодотворение – это слияние двух гамет, в результате чего образуется зигота.* Процесс оплодотворения у животных складывается из трех последовательных фаз: сближение гамет; активация яйцеклетки; слияние гамет (сингамия).

Сближение сперматозоида с яйцеклеткой обеспечивается неспецифическими факторами, повышающими вероятность их встречи. К ним относят наступление готовности к оплодотворе-

нию у самца и самки, избыточную продукцию сперматозоидов, крупные размеры яйцеклетки, выделение гаметами особых веществ – гамонов (гормонов гамет), способствующих их сближению.

В момент контакта сперматозоида с оболочкой яйцеклетки происходит акросомная реакция, во время которой под действием протеолитических ферментов, локализованных в акросоме, яйцевые оболочки растворяются, плазматические мембраны гамет сливаются и через образующийся вследствие этого цитоплазматический мостик цитоплазмы яйцеклетки и сперматозоида объединяются. Ядро и центриоль сперматозоида переходят в цитоплазму яйца, его мембрана встраивается в мембрану яйцеклетки.

Активация яйцеклетки происходит в результате контакта со сперматозоидом. Она проявляется в сложных структурных и физико-химических изменениях. Поскольку участок мембраны сперматозоида проницаем для ионов натрия, последние, поступая внутрь яйца, изменяют мембранный потенциал клетки. Затем происходит увеличение содержания ионов кальция и растворение кортикальных гранул. Выделяющиеся при этом специфические ферменты способствуют отслойке желточной оболочки, которая вскоре затвердевает. Она называется оболочкой оплодотворения. Описанные процессы представляют собой так называемую кортикальную реакцию. У костистых рыб, земноводных изменения цитоплазмы сопровождаются морфологическими перестройками, которые получили название расслоения, или сегрегации плазмы. Активация яйцеклетки завершается началом синтеза белка на трансляционном уровне за счет запасенных в оогенезе иРНК, тРНК, рибосом и энергии.

У многих беспозвоночных, млекопитающих яйцеклетка в момент встречи со сперматозоидом обычно находится в стадии диакинеза. Блок мейоза снимается после активации яйцеклетки вследствие оплодотворения. В момент завершения мейоза в яйцеклетке ядро сперматозоида принимает вид интерфазного, а затем профазного ядра. Такое ядро с удвоенной концентрацией ДНК (2С) и гаплоидным набором хромосом получает название мужской пронуклеус. Ядро яйцеклетки, закончившее мейоз, превращается в женский пронуклеус. В нем концентрация ДНК также достигает 2С. Оба пронуклеуса сближаются и сливаются (синкарион). Это и есть момент окончательного слияния гамет (сингамия), завершающегося формированием зиготы, первое митотическое деление которой приводит к образованию двух клеток зародыша – бластомеров.

## Глава V. РЕПРОДУКЦИЯ ЧЕЛОВЕКА

### 5.1. ОСОБЕННОСТИ ООГЕНЕЗА И СПЕРМАТОГЕНЕЗА У ЧЕЛОВЕКА И ИХ ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Специфические половые признаки у женского плода становятся заметными лишь при достижении плодом размеров около 20 мм в длину. Первичные половые клетки, включающиеся в структуру закладок гонад, пролиферируют и дифференцируются в оогонии в яичниках у эмбрионов 2-месячного возраста. К концу 3-го месяца в глубине гонад женских эмбрионов обнаруживаются дифференцированные ооциты в стадии профазы мейоза I. Гистологическая дифференцировка яичников к 7 месяцам приобретает быстрые темпы, так что к 9-месячному возрасту плода в каждом из яичников формируется в среднем 200-400 тыс. ооцитов.

Ооциты окружены непрерывным монослоем фолликулярных клеток (гранулезная оболочка) и образуют так называемые *примордиальные фолликулы*. К концу внутриутробного периода ооцит первого порядка переходит в состояние диплономы профазы мейоза I, продолжающейся до наступления у женщин половой зрелости. Первое мейотическое деление ооцита первого порядка у человека совершается еще до раскрытия *созревшего фолликула* (граафова пузырька), которое обычно происходит с наступлением половой зрелости. Из-за чрезвычайно неравномерного деления цитоплазмы и запасов желтка первичного ооцита освобождаются две неравномерные клетки – сравнительно крупный ооцит второго порядка и мелкое рудиментарное редукционное (полярное) тельце. Обе клетки движениями бахромчатого конца маточной трубы направляются в ее канал, где происходит оплодотворение ооцита второго порядка или его гибель. В случае оплодотворения ооцита второго порядка, его досозревание происходит после проникновения вовнутрь сперматозоида – в ускоренном темпе ядра ооцита и редукционного тельца проходят второе мейотическое деление, протекающее по типу митоза (рис. 5.1). В случае отсутствия оплодотворения ооцит второго порядка погибает через 24 часа и через две недели у женщины завершается менструальный цикл.

Как выяснилось, регулярный рост фолликулов, их овуляция и атрезия (обратное развитие) контролируются фолликулостимулирующим и лютеинизирующим гормонами гипофиза. Растущие фолликулы секретируют эстрогены (эстрадиол и прогестерон), влияющие, в свою очередь, на интенсивность секреции гонадотропинов. Установлено,





ном гипофиза. Тестостерон – главный андрогенный гормон, влияющий на формирование первичных и вторичных половых признаков. Для успешного образования спермиев необходимы и тестостерон, и фолликулостимулирующий гормон, тогда как развитие вторичных половых признаков как в период полового созревания, так и поддержание их в течение всей взрослой жизни, контролируются только тестостероном.

## 5.2. ОПЛОДОТВОРЕНИЕ У ЧЕЛОВЕКА

Яйцеклетка и сперматозоид имеют весьма ограниченную продолжительность жизни и еще более ограничены временем сохранения или способности к оплодотворению. У человека, освобожденная из яичника яйцеклетка сохраняет способность к оплодотворению около 24 ч, тогда как сперматозоиды человека в половых путях женщины остаются подвижными более 4 суток, но оплодотворяющую способность теряют уже через 1-2 дня (Пэттен Б.М., 1959, Бодемер У., 1971). Скорость движения сперматозоидов в обычных условиях, по разным данным, составляет 1,5-3 мм/мин. В эякуляте человека в среднем содержится 350 млн. сперматозоидов, из них лишь некоторые достигают яйцевода, будучи способными к оплодотворению яйцеклетки. Если количество сперматозоидов в эякуляте мужчины меньше 150 млн. (или меньше 60 млн. на 1 мл), то вероятность оплодотворения резко снижается. Внешне бесполезная избыточность концентрации сперматозоидов в эякуляте имеет важное значение в механизме оплодотворения.

У человека во время овуляции освобождается яйцеклетка, окруженная сплошным слоем фолликулярных клеток, спаянных между собой мукополисахаридной упаковкой. В таком состоянии яйцеклетка недоступна для проникновения сперматозоида: оно должно быть прежде освобождено от «лучистого венца». Задача рассеивания фолликулярных клеток, окружающих яйцеклетку, непосильна единичному сперматозоиду. Для этого необходимо совместное действие большого количества сперматозоидов. Из множества атакующих сперматозоидов лишь тот проникает в яйцеклетку, навстречу которому она селективно образует ответный вырост цитоплазмы – воспринимающий бугорок. И хотя не исключена возможность внедрения в яйцеклетку других сперматозоидов, выбор для воссоединения в единой зиготе уже сделан окончательно. Другие проникающие в яйцеклетку сперматозоиды разрушаются.

После того как спермий вступит в контакт с яйцеклеткой, он прикрепляется к яйцевой оболочке, и начинается процесс его проникновения в ооплазму. Орудием для проникновения спермия через яйцевую

оболочку служит акросома. Последняя испытывает характерные изменения, носящие название акросомной реакции (рис. 5.2). Акросомная реакция у млекопитающих характеризуется тем, что после встречи спермия с яйцеклеткой плазматическая и наружная акросомные мембраны на вершине головки слипаются между собой во многих местах. В этих местах возникают небольшие отверстия, через которые в наружную среду выходят заключенные в акросоме ферменты – гиалуронидаза, протеиназа и фермент, связывающий фолликулярные клетки яйценосного бугорка между собой. Прохождение спермия через лучистый венец, по-видимому, осуществляется при участии литического фермента. Приблизившись к поверхности яйцеклетки, спермий сливается с его плазматической мембраной боковой поверхностью головки.

Спермии млекопитающих, только что попавшие в половые пути самки, еще не способны к осуществлению акросомной реакции, т.е. к соединению с яйцеклеткой. Чтобы приобрести эту способность, они должны испытать какие-то физиологические изменения, получившие название капацитации (англ. capacitation – приобретение способности). Для капацитации спермиев требуется определенное время воз-

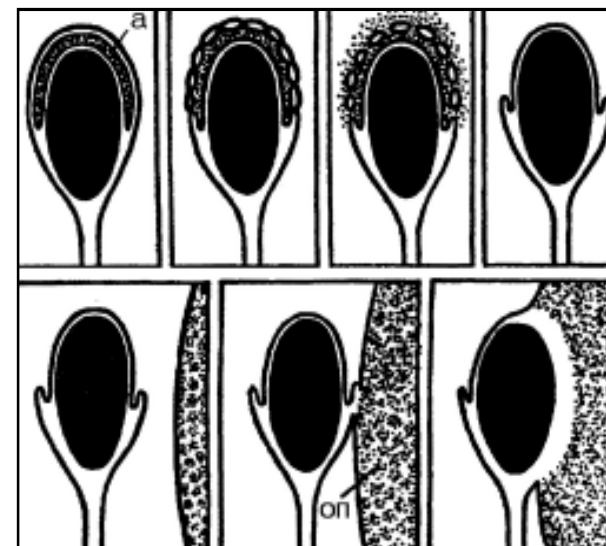


Рис 5.2. Акросомная реакция и первые стадии слияния спермия с яйцеклеткой млекопитающих:

а – акросома; оп – ооплазма; ядро черное (по С. R. Austin).

действия на них жидкой среды женских половых путей, которое различно для разных видов (у крысы – 3 часа, у кролика – 5 часов, у человека – 7 часов). В отличие от большинства животных, головка спермия у человека сохраняет в ооплазме первоначальную ориентацию, продвигается к месту встречи с женским ядром, не совершая поворота. Ядро спермия постепенно преобразуется в мужской пронуклеус. Его хроматин, изначально плотно упакованный, разрыхляется и рассеивается.

У человека, как и у плацентарных, сперматозоиды проникают в незрелую яйцеклетку, находящуюся в периоде созревания. Спустя 10 часов после проникновения сперматозоида в ооцит выделяется первое редуционное тельце, а 24 часа спустя – второе (рис. 5.3).

В момент совершения оплодотворения яйцеклетка почти мгновенно проявляет кортикальную реакцию – образуется оболочка оплодотворения, предотвращающая проникновение других сперматозоидов. Одновременно остальные сперматозоиды, окружающие яйцеклетку, теряют направленную активность, хотя сохраняют еще свою подвижность. С этого момента в состоянии яйцеклетки наступают физические изменения, сопровождающиеся активацией ряда ее биологических свойств: возрастает проницаемость цитомембраны, теплопродукция, более чем в 70 раз усиливаются окислительно-восстановительные реакции, активизируется синтез белка, углеводный и липидный обмен.

Ритмы репродуктивной активности, сформировавшиеся под влиянием внешних факторов у животных, оказались включенными в репродуктивный процесс и у человека. Известно, что менструальные циклы сходны по продолжительности с лунными, хотя прямая связь

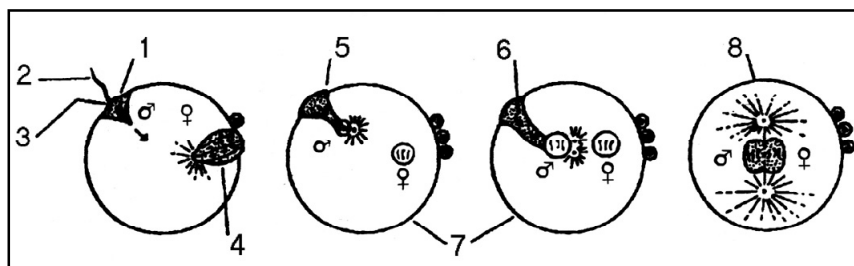


Рис. 5.3. Схема последовательных стадий соединения яйца и сперматозоида во время оплодотворения у человека:

1 – головка и средняя часть сперматозоида; 2 – хвост сперматозоида; 3 – воспринимающий бугорок; 4 – второе митотическое деление; 5 – путь проникновения; 6 – сближение ядер; 7 – образование полярных телец; 8 – слияние ядер (по К. Вилли, В. Детье).

между ними утрачена. В настоящее время примерно 10% менструальных циклов у здоровых женщин протекают без выхода яйцеклетки, т.е. ановуляторно. Чередование овуляции и ановуляции связано, очевидно, с сезонными изменениями активности нейроэндокринной системы. Так, статистика родов в Западной Европе, США и Австралии показала, что в ряде регионов «кривая рождаемости» у человека имеет следующий характер: широкий пик в зимние месяцы, спад весной, небольшой подъем летом, значительное снижение осенью. Следовательно, как и у других видов млекопитающих, зачатие у человека чаще происходит в весенние и осенние месяцы.

Мощное вторжение в биологию человека социокультурных факторов привело к фактическому «отчуждению» полового акта от потребности деторождения, превратив его преимущественно в источник наслаждения. Это способствует десинхронизации овуляции и оплодотворения, перезреванию как женских, так и мужских гамет. Влияние этого фактора на репродуктивную функцию подтверждается большей частотой хромосомных аномалий у зародышей человека на ранних стадиях развития, а также широким спектром и высокой частотой «спонтанных» пороков развития у человека по сравнению с животными.

### 5.3. КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ У ЧЕЛОВЕКА

Важный аспект, касающийся механизмов нарушения репродуктивного процесса у человека, заключается в том, что действие повреждающих его факторов неоднозначно в разные фазы онтогенеза. В 60-е годы XX века П.Г. Светлов разработал учение о критических периодах эмбрионального развития с точки зрения возникновения внутриутробной патологии. Периоды наибольшей уязвимости формирующихся структур эмбриона обычно совпадают с начальными этапами формирования тех или иных зачатков органов, происходящих в основном в первые 9 недель беременности. Исходя из этого, Светлов П.Г. предложил законодательно обеспечить охрану здоровья женщин в это время (исключение из вредного производства, создание благоприятного режима труда и отдыха, отпуск и т.п.). Однако и сегодня эти предложения далеки от реализации. В своих последних работах П.Г. Светлов высказал мысль о том, что критические периоды имеются и в гаметогенезе. Показано, что возобновление мейоза в яйцеклетке, соответствующего преовуляторному периоду полового цикла, особенно чувствительно к повреждающим воздействиям. Так, алкоголь и ряд других веществ вызывают в это время наибольшие нарушения, вплоть до возникновения хромосомных аномалий. Сле-

довательно, речь должна идти не только о специальной «охране ранних сроков беременности», но и об охране преовуляторного периода полового цикла.

#### 5.4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ДЕТЕРМИНАЦИЯ ПОЛА У ЧЕЛОВЕКА

Раздельнополость – самый первый, самый облигатный и самый глобальный феномен сексуальности человека. Разделение человеческих особей на мужчин и женщин предполагает у каждого индивидуума полное соответствие анатомического строения половых органов, пропорций тела (рост, соотношение ширины плеч и таза, выраженность и распределение подкожного жирового слоя и т.д.), полового самосознания (т.е. ощущения себя представителем определенного пола), и, наконец, адекватную направленность полового влечения и наличие соответствующих стереотипов полового поведения.

Становление этой системы начинается с детерминации генетического пола, определяемого набором половых хромосом (рис. 5.4). Генетический пол в свою очередь обуславливает гонадный (или истинный) пол, идентифицируемый по основному показателю половой принадлежности – гистологическому строению половой железы. Истинным его называют потому, что он определяет гаметный пол, т.е. способность половой железы образовывать сперматозоиды или яйцеклетки. Гонады тем самым выявляют роль данного индивидуума в процессе воспроизведения. Наряду с этим, гонадный пол определяет также и гормональный пол, т.е. способность половой железы секретировать специфические половые гормоны (в эмбриональном периоде функционируют только семенники, в пубертатном же периоде начинается регулярное продуцирование специфических половых гормонов как в семенниках, так и в яичниках). В свою очередь, уровень и доминирующая направленность гормональных воздействий определяют морфологический (или соматический) пол (фенотип) субъекта, т.е. строение и развитие его внутренних и наружных половых органов, а также вторичных половых признаков. Следует помнить, что понятие «пол» складывается из многих взаимосвязанных биологических и социально-психологических компонентов. *Пол – это совокупность признаков и свойств организма, обеспечивающих его участие в воспроизведении потомства и передаче наследственной информации за счет образования гамет.*

Биологическая дифференцировка пола программируется генетическим набором половых хромосом, образующихся в зиготе при сли-

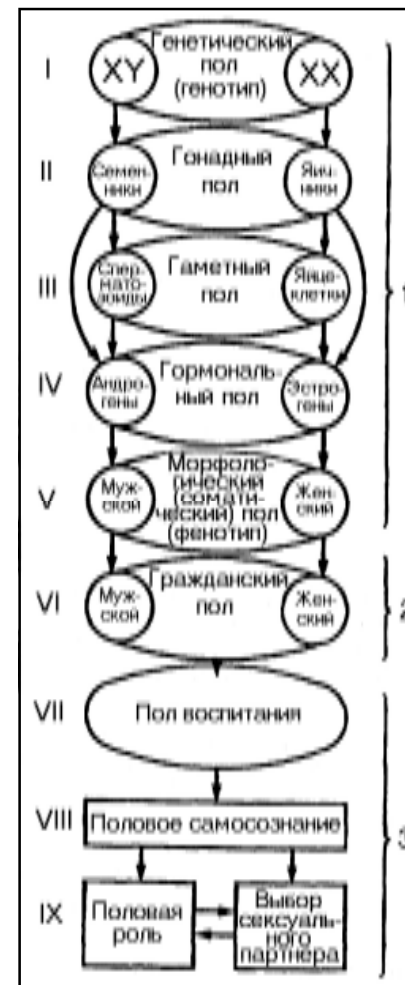


Рис. 5.4. Формирование пола у человека:

1 – физические детерминанты половой принадлежности; 2 – промежуточная детерминанта; 3 – социально психологические детерминанты (по Г. С. Васильчикову).

янии материнской и отцовской гамет (рис. 5.5).

Закладка первичных гонад у зародыша человека происходит на 5-ой неделе внутриутробного развития. Генетический пол зародыша определяется половой хромосомой сперматозоида: если это X-хромосома, то родится девочка, если Y – мальчик. X-хромосома несет ген Tfm (ген тестикулярной феминизации), нормальный аллель которого детерминирует синтез в гонадах белкового рецептора для андрогена. Поскольку зародыш как мужского, так и женского пола несет по крайней мере по одной X-хромосоме, это вещество имеется, как правило, у обоих полов. Y-хромосома несет ген, детерминирующий синтез белка-H-Y-антигена, который стимулирует дифференцировку клеток половых складок в семенные каналцы и интерстициальные клетки. В процессе диффе-

ренцировки при генотипе зиготы  $X^{Tfm} X^{Tfm}$  из cortex формируется яичник, а при генотипе  $X^{Tfm} Y^{H-Y}$  – из medulla семенник.

К 10-ой неделе пол эмбриона можно определить по двум критериям: набору половых хромосом и гистологической структуре половых желез. Пол зрелой гонады (гонадный пол) определяется по состоянию генеративных элементов: примордиальных фолликулов с ооцитами I в яичниках или семенных канальцев, содержащих сперматозоиды в яичках.



Рис. 5.5. Этапы дифференцировки пола человека (по И. В. Голубевой).

Гормональной функцией гонад является продуцирование половых гормонов их промежуточной тканью (тека – ткань яичников и клетки Лейдига яичек). Как в яичке, так и в яичнике образуются основные половые гормоны: тестостерон, эстрогены и прогестерон, но в разном соотношении: яичники образуют преимущественно эстрогены и при условии происшедшей овуляции – прогестерон; яички продуцируют в основном тестостерон. Особенности биосинтеза половых стероидов, присущие яичникам или яичкам, формируют гормональный пол, т.е. относительное соотношение и абсолютные количества половых гормонов, характерные для определенного пола. Тестостерон, выделяемый в кровеносную систему зародыша, взаимодействует с рецептором андрогенов в клетках-мишенях потенциальной репродуктивной системы. Образующийся в результате комплекс рецептора с тестостероном переходит в клеточное ядро, где он активирует гены, влияющие на развитие тканей, тестостерон стимулирует развитие только тех тканей, которые дают начало мужской репродуктивной системе. Поэтому из зародыша XY развивается плод мужского пола. Ткани потенциальной женской репродуктивной системы не активируются и не развиваются. У зародыша XX отсутствие тестостерона позволяет репродуктивной системе развиваться по женскому типу.

На 10-12-й неделе внутриутробной жизни формируются внутренние половые органы. До периода дифференцировки внутренних гениталий эмбрионы как женского, так и мужского генетического пола имеют остатки мочеточников предпочки, которые являются предшественниками половых органов обоих полов. Так называемые мюлле-

ровы каналы являются предшественниками женских внутренних половых органов – маточных труб, матки, верхней части влагалища; вольфовы протоки (протоки первичной почки) трансформируются в придаток яичка, семявыносящий проток, семенные пузырьки.

После 12-й недели эмбриональной жизни при определенном уровне андрогенов в организме эмбриона начинается маскулинизация наружных половых органов, которая завершается к 20-й неделе и заключается в атрофии влагалищного отростка, срастании мошоночного шва (образование мошонки), увеличении пещеристых тел полового члена и формировании кавернозной части мочеиспускательного канала.

В пубертатном периоде определенный уровень эстрогенов обеспечивает развитие женских половых признаков – феминизацию (женское строение тела, формирование молочных желез, малых половых губ, девственной плевы, увеличение матки и влагалища). Андрогены определяют мужской тип скелета, мускулатуру, хрящей гортани («адамова яблока»), мутацию голоса, увеличение мошонки и полового члена, развитие типа полового оволосения. Синхронизация овариального цикла (развитие фолликула, овуляция, формирование желтого тела) и гипоталамической гонадотропной регуляции также происходит в пубертатном периоде и завершается установлением присущего женскому организму циклического типа регуляции. У мужчин гонадотропная функция постоянна.

## 5.5. ГЕРМАФРОДИТИЗМ У ЧЕЛОВЕКА. ТРАНССЕКСУАЛИЗМ

Гермафродитизм у человека возможен у особей обоих полов, поскольку гонады содержат генеративные элементы как женского, так и мужского пола. Могут быть раздельные или совместная гонады. Семенники, как правило, недоразвиты и не содержат способных к созреванию сперматозоидов. Яичник (или его часть) более развит. Фолликулы способны к созреванию и овуляции. Кариотип – чаще 46 XX, бывает – 46 XY, реже XX/XY. В зарубежной литературе описано 146, в отечественной – 20 истинных гермафродитов. Чаще встречается ложный гермафродитизм, включающий все формы патологии полового развития. Вторичные половые признаки могут формироваться или по женскому, или по мужскому пути. Следует помнить, что к гермафродитизму не относятся транссексуализм, фетишизм, транссвестизм и другие аномалии поведения человека.

*Транссексуализм – явление, при котором у лиц с нормально сформированным полом (мужским, женским) из-за психологической доминанты их не устраивает собственных пол и ставится вопрос об*

изменении его на противоположный. Транссексуализм встречается с частотой 1 : 37 000 до 1 : 100 000 населения. Средний возраст обращения к врачам составляет у мужчин 23-24 года, у женщин – 25 лет.

*Фетишизм – возведение в культ фетиша, символизирующего сексуального партнера.* В качестве фетиша могут выступать предметы туалета, носовые платки, нижнее белье, одежда, обувь и др. Фетишизм встречается у мужчин и женщин.

*Трансвестизм – случай, когда человек переодевается в одежду противоположного пола.*

Только ярко выраженный («ядерный») транссексуализм может послужить основанием для смены пола. При фетишизме и трансвестизме вопрос об изменении пола не ставится.

## **5.6. СОВРЕМЕННАЯ РЕПРОДУКТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ ЧЕЛОВЕКА**

Основная задача современной репродуктивной стратегии состоит в том, чтобы устранить неблагоприятные факторы, препятствующие нормальному созреванию гамет, оплодотворению и раннему (доимплантационному) развитию. Как установлено, внутриутробная гибель у человека наиболее высока в первую неделю после зачатия; 16% гамет вообще не способны к оплодотворению, а 42% зародышей погибают в ближайшие дни после него. Это позволяет считать, что ранняя эмбриональная гибель в значительной степени связана с изменениями, возникающими в яйцеклетке еще до ее выхода из фолликула, т.е. с проэмбриональными нарушениями онтогенеза.

Репродуктивная стратегия не может быть единой во всех странах. Современная репродуктивная стратегия должна включать такой обязательный элемент, как профилактика врожденной патологии. Он включает прежде всего пренатальную, т.е. дородовую диагностику наследственных (и ненаследственных) заболеваний плода на ранних стадиях его развития у беременных "групп риска". В случае обнаружения у плода наследственного дефекта, беременность можно прервать и, таким образом, предотвратить рождение ребенка-инвалида. В настоящее время, благодаря успехам медицинской генетики и созданию высокочувствительных ультразвуковых аппаратов такая задача вполне разрешима.

В странах с низким уровнем рождаемости и странах Европы применяются следующие новые перспективные методы преодоления бесплодия в супружеских парах, которые составляют 10% всей мировой популяции: искусственное осеменение, экстракорпоральное

оплодотворение, исследование человеческих эмбрионов, имплантация зародыша, донорство яйцеклеток и сперматозоидов, суррогатное материнство.

*Искусственное осеменение (инсеминация) – введение чужеродного генетического материала в виде спермы в половые пути женщины с целью наступления у нее беременности.* В зависимости от способа введения спермы применяют следующие способы искусственного осеменения: влагалищный; интрацервикальный; маточный метод; трансабдоминальный (введение сперматозоидов вместе с одной или двумя яйцеклетками в воронку маточной трубы). Искусственная инсеминация спермой мужа применяется при сужении просвета уретры, импотенции, отсутствии эякуляции, при олигоспермии (уменьшение количества сперматозоидов). Искусственная инсеминация спермой донора осуществляется при азооспермии или олигоспермии мужа (отсутствие или малое количество сперматозоидов) с морфологическими изменениями сперматозоидов и нарушением их подвижности, несовместимости супругов по резус-фактору, наличии наследственных заболеваний у мужа. Беременность при искусственном осеменении наступает в 10-15% случаев.

*Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) – основной способ лечения любых форм бесплодия, при котором сперматозоиды встречаются с яйцеклетками в пробирке, а затем их подсаживают в матку бесплодной женщины или суррогатной матери.* Луиза Браун – первый ребенок, появившийся на свет в 1978 г. в результате искусственного оплодотворения. ЭКО эффективно в случаях, когда удалены маточные трубы, нарушена их проходимость, у мужа имеется азооспермия или олигоспермия. После овуляции хирургическим путем яйцеклетка извлекается из яичника и переносится в питательную среду. Непосредственно зачатие посредством ЭКО проводится врачами-эмбриологами в условиях эмбриологической лаборатории. С применением современной аппаратуры в специальных растворах проводится соединение сперматозоида и яйцеклетки. Через 2-4 дня эмбрионы готовы для предимплантационной диагностики. С помощью современных генетических технологий можно обследовать эмбрион, состоящий всего из 4-8 клеток. С помощью этого метода диагностики выявляются грубые пороки развития эмбриона и наследственные хромосомные болезни, такие как болезнь Дауна, гемофилия и др. Кроме того, с помощью предимплантационной диагностики можно определить пол будущего ребёнка. Перенос эмбрионов в матку (*имплантация зародыша*) – самая простая процедура из всего метода. С помощью

специального эластичного катетера 2-3 оплодотворенные яйцеклетки переносят в полость матки. Беременность при ЭКО наступает в 30-35% случаев. Из 20 наступивших беременностей родами заканчиваются в среднем 18. При благоприятном исходе процедуры (наступлении беременности), часты случаи, когда оплодотворение из пробирки приводит к многоплодной беременности: зачинается двойня или тройня, т.к. в попытке ЭКО принимают участие несколько яйцеклеток.

*Донорство яйцеклеток* – анонимная, альтруистическая и бескорыстная передача яйцеклеток от одной полностью здоровой женщины другой, чтобы вторая могла иметь ребенка. *Донорство сперматозоидов* – процедура, которая применяется, если в яичках мужчины не вырабатывается сперма, отсутствуют сами яички, имеются серьезные болезни, которые потенциальный отец может передать ребенку по наследству. Услугами донора часто пользуются женщины, у которых нет полового партнера. К донорам спермы предъявляются очень высокие требования. Во-первых, донорами могут стать только мужчины в возрасте от 20 до 40 лет. Во-вторых, у доноров должны быть свои здоровые дети без наследственных заболеваний. Претендента обследуют специалисты на инфекционные и венерические заболевания. В обязательном порядке делают спермограмму: ее показатели должны быть выше средне-статистических значений (очень много полноценных и подвижных сперматозоидов – больше 1/3 от их общего количества). После того, как мужчина сдал сперму, ее замораживают, а через полгода донор сдает все анализы повторно. Если заболеваний не обнаружено, генетический материал можно использовать для искусственного оплодотворения.

*Суррогатное материнство* – вспомогательная репродуктивная технология, при применении которой в зачатии и рождении ребёнка участвуют три человека: 1) генетический отец – лицо, предоставившее свою сперму для оплодотворения и согласное после рождения ребёнка взять на себя обязанности отца; 2) генетическая мать – лицо, предоставившее свою яйцеклетку для оплодотворения и согласное после рождения ребёнка взять на себя обязанности матери; 3) суррогатная мать – женщина детородного возраста, согласившаяся на возмездной или безвозмездной основе выносить и родить ребёнка от генетических родителей и не претендующая на роль матери данного ребёнка. В ряде случаев (например, при бесплодии будущей приёмной матери или её полном отсутствии, а также, если ребёнка будет воспитывать отец-одиночка или гей-пара) суррогатная мать также может быть

одновременно и генетической матерью. После рождения ребёнка генетические родители оформляются в качестве юридических родителей. В большинстве случаев суррогатное материнство применяется для преодоления бесплодия в супружеских парах, в которых женщина не способна выносить ребёнка по медицинским показаниям. Суррогатное материнство возможно только при использовании экстракорпорального оплодотворения.

## **5.7. БИОЭТИКА. ЭТИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В РЕПРОДУКЦИЮ ЧЕЛОВЕКА**

*Биоэтика* – наука, которая изучает этические проблемы, возникающие в результате прогресса медицины и биологии. Биоэтика, будучи мультидисциплинарной областью знаний, изучает моральные, юридические и социальные проблемы, рождающиеся по мере развития медицины и биологии. Содержанием биоэтики является изучение этических проблем, являющихся следствием медико-биологических исследований и их применения в искусственном оплодотворении, трансплантологии, генной инженерии и т.д. Конечная цель биоэтики – защита человека и общества от возможных негативных воздействий медицины и биологии на жизнь и здоровье человека и человечества в целом. Инструментом такой защиты являются этические правила – законы или иные правовые документы. Еще в клятве Гиппократов врач обязуется «не вредить больному». Поэтому биоэтика связана с деонтологией – учением об этических нормах взаимоотношений врача с пациентом и обществом, и медицинской этикой. Европейский Комитет Экспертов по биоэтике в 1987г. принял ряд рекомендаций по искусственному воспроизводству потомства у человека. По мнению Комитета необходимо правовое запрещение торговли гаметам, эмбрионами, коммерциализации суррогатного материнства. Матерью следует считать женщину, родившую ребенка. В принципе запрещается искусственное оплодотворение яйцеклеток для научных целей. Запрещается выращивание эмбрионов *in vitro* для научных целей старше 14 дней.

Требуют юридической регламентации и все аспекты по проведению операций при транссексуализме. Острые биоэтические проблемы встали в последнее время в связи с реальной возможностью клонирования человека.

Таким образом, современная репродуктивная стратегия человека

базируется не только на новых достижениях биологии и медицины. Она должна строиться с учетом всех норм биоэтики и юридического законодательства.

## **Глава VI. ГЕНЕТИКА КАК НАУКА. ГЕННЫЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА**

### **6.1. ГЕНЕТИКА, ЕЕ ПРЕДМЕТ, ЗАДАЧИ, ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ**

*Генетика – наука о законах наследственности и изменчивости организмов и методах управления ими.* Термин «генетика» ввел английский ученый В.Бэтсон в 1906г. (греч. *geneticos* – относящийся к рождению).

*Наследственность – неотъемлемое свойство организмов передавать при размножении свои признаки и особенности развития в ряду последующих поколений.* Благодаря этому свойству некоторые виды остались неизменными на протяжении сотен миллионов лет (опоссум, латимерия, гаттерия). Материальной основой наследственности являются яйцеклетка и сперматозоид при половом и отдельные соматические клетки при бесполом размножении.

При изучении наследственности как одного из свойств живого следует различать и понятие «наследование», которое *отражает закономерности процесса передачи наследственных свойств организма от одного клеточного или организменного поколения к другому при размножении.* При половом размножении наследование осуществляется через половые клетки, а при бесполом – посредством деления соматической клетки. Анализ закономерностей наследования является важнейшим методом познания сущности законов наследственности.

Клетки не содержат готовых зародышей признаков взрослых особей. Они несут в себе только задатки, возможности развития признаков и свойств, называемые генами. *Ген – единица наследственности, определяющая отдельный элементарный признак, касается ли последний структуры белковой молекулы или элементарной реакции организма. Совокупность всех генов организма называют гено-типом. Совокупность же наблюдаемых свойств организма на-*

*зывают фенотипом.* Следует помнить, что термины «генотип» и «фенотип» чаще употребляются в более узком смысле, относя их только к тем признакам и определяющим их генам, которые в данном конкретном случае интересуют исследователя (пример: кареглазость и голубоглазость у человека).

*Изменчивость – это разнообразие признаков и свойств у особей и групп особей любой степени родства.* Изменчивость является отражением нестабильного сохранения наследственных свойств организма. Она заключается в изменении генов и их комбинировании, а также в изменении их проявления в процессе индивидуального развития организмов. Таким образом, наследственность и изменчивость – два фундаментальных свойства живого, диалектическое единство которых обеспечивает эволюцию организмов на Земле.

Генетика изучает наследственность и наследственную изменчивость в четырех аспектах:

во-первых, изучает проблему хранения генетической информации, выясняет в каких материальных структурах клетки заключена генетическая информация и каким образом она в них закодирована;

во-вторых, выясняет проблему передачи генетической информации и изучает механизмы и закономерности передачи генетической информации от клетки к клетке и от поколения к поколению;

в-третьих, анализирует проблему реализации генетической информации; изучается, как генетическая информация воплощается в конкретных признаках развивающегося организма, взаимодействуя при этом с влияниями окружающей среды;

в-четвертых, рассматривает проблему изменения генетической информации; выясняются типы и причины изменений, которым подвергается генетическая информация и механизмы их возникновения.

История развития генетики отсчитывается с 1900г. – года переоткрытия законов Г. Менделя Де Фризом, К. Корренсом и Э. Чермаком. Первый этап развития новой науки охватывает период с 1900 по 1912г.г. Это период триумфального признания законов Г. Менделя. Второй этап становления науки приходится на 1912-1925г.г., который характеризовался созданием хромосомной теории в работах Т. Моргана и его школы. Третий этап истории генетики приходится на 1925-1940г.г. Он характеризуется открытием искусственного мутагенеза и изучением генетических процессов эволюции. Для четвертого периода развития генетики (1940-1953) характерно развитие работ по генному контролю физиологических и биохимических признаков. Для пятого этапа развития генетики (с 1953г. по настоящее время) харак-

терно развитие исследований на молекулярном уровне.

Вклад белорусских ученых в развитие генетики связан с разработкой роли наследственных факторов в тератологии, изучении хромосомных болезней человека. Центром изучения генетики человека в РБ стал г. Минск. В 1960г. в г. Минске по инициативе профессора Ю.В. Гулькевича было начато изучение наследственной тератологии, была открыта специальная лаборатория, где изучались уродства. В 1969г. открыт первый медико-генетический кабинет. С 1972г. работает прозектура по наследственной патологии. Крупнейшими специалистами в Республике по хромосомным аутосомным заболеваниям стали Г.И. Лазюк, И.В. Лурье, В.П. Кулаженко, М.К. Недзьведь. В 1977г. в г. Могилеве был открыт единственный в СССР центр по диагностике наследственных заболеваний обмена веществ, который в 1981г. был переведен в г. Минск и преобразован в филиал института медицинской генетики, а с 1985г. – в институт медицинской генетики Минздрава РБ. С 2004г. цитогенетические лаборатории института медицинской генетики вошли в состав Республиканского научно-практического центра “Мать и дитя”. Кроме того, при Национальной Академии наук РБ работает институт генетики, в котором изучаются и разрабатываются вопросы прикладной генетики для сельского хозяйства. Весомый вклад в развитие этого направления внесли Н.В. Турбин, П.Ф. Рокицкий, Р.И. Гончарова, Т.Д. Кужир и другие ученые.

## 6.2. ГЕННЫЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА

Молекулярные основы наследственности изучает специальный раздел генетики, получивший название «молекулярная генетика», который сформировался в 40-50-х годах XX века в результате использования идей и методов физики и химии для решения генетических проблем. Именно исходя из данных молекулярной генетики стало возможным говорить об уровнях организации наследственного материала у прокариот и эукариот – генном, хромосомном и геномном и показать их единство.

Генный уровень организации наследственного материала связан прежде всего с успехами хромосомной теории наследственности. Уже к концу первой четверти XX века под абстрактным понятием «ген», введенном в генетику В. Иогансеном в 1909г., понималась материальная частица наследственности, лежащая в хромосоме, способная к саморепродукции и являющаяся минимальной единицей рекомбинации, мутации и генетической функции.

Еще Г. Мендель предложил обозначать наследственные задатки (гены) буквами латинского алфавита. Гены, от которых зависит развитие альтернативных признаков, принято называть аллеломорфными (греч. «allelon» – друг с другом, «μορφη» – форма) или аллельными. Аллельные гены расположены в гомологичных локусах гомологичных хромосом; каждый ген может иметь два состояния – доминантное и рецессивное. *Явление преобладания у потомка первого поколения признака одного из родителей Г.Мендель назвал доминированием (лат. dominans – преобладать). Признак подавляющийся у гибрида получил название рецессивного (лат. recessus – отступление).* Доминантный ген принято обозначать большой буквой латинского алфавита (А), а рецессивный – малой (а). Организмы, имеющие одинаковые аллели одного гена, например, обе доминантные (АА) или обе рецессивные (аа), называются гомозиготными или гомозиготами. Организмы, имеющие разные аллели одного гена – одну доминантную, другую рецессивную (Аа) – называют гетерозиготными или гетерозиготами (рис. 6.1). Если же организм имеет только один аллель гена ( $X^h$ ), то тогда говорят, что такой организм гемизиготен.

В связи с успехами молекулярной генетики в последние два десятилетия старые представления о гене подверглись существенному пересмотру. Согласно современным уточненным представлениям *ген – это участок молекулы геномной нуклеиновой кислоты, характеризующийся специфической для него последовательностью нуклеотидов, представляющий единицу функции, отличную от*

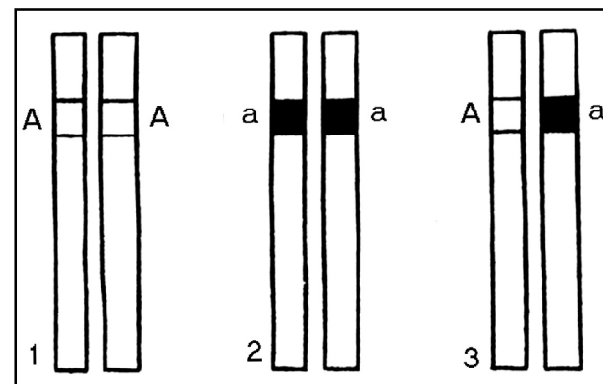


Рис. 6.1. Схема расположения аллельных генов в гомологичных хромосомах:  
1 - гомозигота доминантная; 2 - гомозигота рецессивная; 3 - гетерозигота.



*функции других генов.* Оказалось, что ген дискретен. Наиболее четко дискретность гена была изучена американским генетиком С. Бензером на примере исследования тонкой структуры генов фага Т4 кишечной палочки. Им было показано, что ген может быть разделен кроссинговером на множество частей. Дискретная организация генов была установлена и у эукариот. Минимальной единицей мутации является мутон, а рекомбинации – рекон, минимальный размер которых равен одной паре нуклеотидов.

В связи с выяснением сложной структуры гена было дифференцировано и понятие аллелизма. Различают два вида аллелей: гомо- и гетероаллели. Гомоаллели (изоаллели) – это аллели, различие между которыми касаются только одного сайта (англ. site – местоположение) – отрезка гена, который изменен произошедшей мутацией. Гетероаллели – это аллели, у которых различия касаются разных сайтов.

Вплоть до конца 70-х годов XX века полагали, что гены существуют в виде целого отрезка ДНК. Однако в 1977г. было показано, что у аденовируса некоторые гены существуют не в виде целого отрезка ДНК, а в виде фрагментов, несущих информацию (экзоны) и не несущих таковую (интроны). Интроны удаляются во время экспрессии (проявление действия генов), а остатки сшиваются конец с концом. Удаление «лишних» участков, осуществляемое с помощью специфических ферментов – ревертаз, получило, как указывалось выше (см. § 2.1), название сплайсинга. Это явление, казавшееся курьезом, вскоре оказалось широко распространенной особенностью генома эукариот, в частности, птиц и млекопитающих. Например, ген цепи  $\beta$ -глобулина человека включает в себя три экзона и два интрона; ген постоянного участка тяжелой цепи иммуноглобулинов мыши содержит 4 экзона и 4 интрона. Поэтому говорят о «мозаичном» строении генов эукариот. Последовательность нуклеотидов, составляющая мозаичный ген, вначале переписывается в молекулу про- иРНК, которая является своего рода предшественником иРНК. Затем про- иРНК подвергается поэтапному процессингу и сплайсингу и только после этого получается иРНК, готовая для последующей транскрипции. Объяснение факта существования интронов пока не найдено. Допускается, что в момент образования иРНК из про- иРНК может иметь место различное сцепление экзонов друг с другом, что приводит к синтезу различных белков. Возможно, интроны служат материалом для образования новых генов в процессе эволюции. Показано, что мутации интронов могут нарушать процесс сплайсинга, остано-

вливать синтез белка и изменять его структуру.

Термин «ген» сразу, как только был предложен, использовался для обозначения наследственных задатков, определяющих развитие тех или иных внешних фенотипических признаков. В 1944 году Дж.Бидл и Э.Татум выдвинули для прокариот гипотезу: «один ген – один фермент». Сегодня, несколько изменив первоначальную формулировку, можно сказать: один структурный ген – один полипептид. Хотя эта концепция сохраняет свое значение и по сей день, она уже недостаточно современна, т.к. известно, что существуют белки, которые кодируются генами, распределенными вдоль всего генома. Молекула ДНК выполняет различные функции. В ней имеются не только нуклеотидные последовательности, несущие генетическую информацию, но и такие, которые контролируют проявление (экспрессию) генов и их репликацию.

### 6.3. ЭКСПРЕССИЯ И РЕПРЕССИЯ ГЕНОВ

Генетические механизмы экспрессии генов были изучены у микроорганизмов французскими генетиками Ф.Жакобом и Ж.Моно в 1961 году. Главное положение их учения состоит в том, что в ДНК имеются два типа генов: структурные гены, последовательности нуклеотидов которых кодируют структуру синтезируемых клеткой макромолекул (полипептидов, белков, рРНК, тРНК); и регуляторные или акцепторные гены, последовательности нуклеотидов которых не имеют кодирующей функции, но с помощью присоединения к ним разных белковых факторов управляют работой структурных генов.

*Один или несколько структурных генов, расположенных в бактериальной хромосоме рядом с группой регуляторных генов, представляют единицу генетической регуляции – оперон.* Принципы работы оперона прокариот были изучены на примере работы оперона кишечной палочки, ответственного за усвоение лактозы. Оперон начинается с акцепторного участка, к которому присоединяется особый белок-активатор (Сар-белок, активизирующий катаболические гены). Без этого белка фермент РНК-полимеразы не может связаться с опероном и начать транскрипцию. Сар – белок предварительно активизируется сам присутствующим в клетке циклическим аденозинмонофосфатом (ц-АМФ). Вслед за этим участком лежит промотор. Это последовательность нуклеотидных пар, опознаваемая РНК-полимеразой, которая прикрепляется к промотору и затем продвигается вдоль оперона, транскрибируя его. За промотором находится оператор, состоящий из 21 пары нуклеотидов, который играет важную роль в регуляции работы оперона, так как с ним может связываться особый

тормозящий транскрипцию белковый фактор – регуляторный белок. Заканчивается лактозный оперон терминатором – небольшим участком ДНК, служащим стоп-сигналом, прекращающим продвижение РНК-полимеразы и транскрипцию оперона (рис. 6.2). Основная регуляция работы структурных генов *lac* – оперона осуществляется регуляторным белком, который кодируется геном-регулятором (рис. 6.3). Этот белок синтезируется непрерывно, но в очень небольшом количестве в клетке. Регуляторный белок обладает сродством с опероном, и если в питательной среде нет лактозы, то прикрепляется к оператору и препятствует продвижению РНК-полимеразы от промотора к структурным генам, которые оказываются репрессированными. Синтез кодируемых ферментов не идет. При поступлении в питательную среду лактозы регуляторный белок связывается с лактозой раньше, чем его молекулы достигнут оператора и сильно изменяет свою струк-

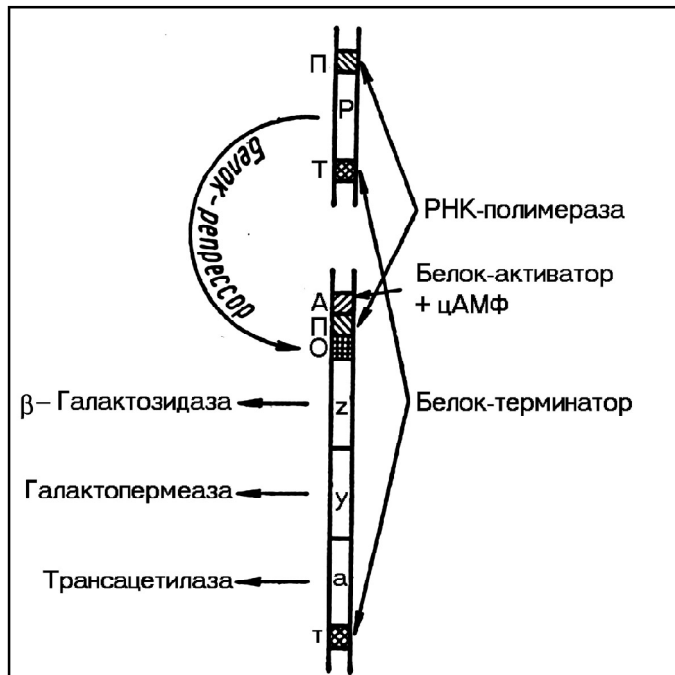


Рис. 6.2. Строение лактозного оперона кишечной палочки:

П - промотор; Р - ген-регулятор; А - участок прикрепления белка-активатора; О - оператор; Т - терминатор; z, y, a - структурные гены (по С.М. Гершензону).

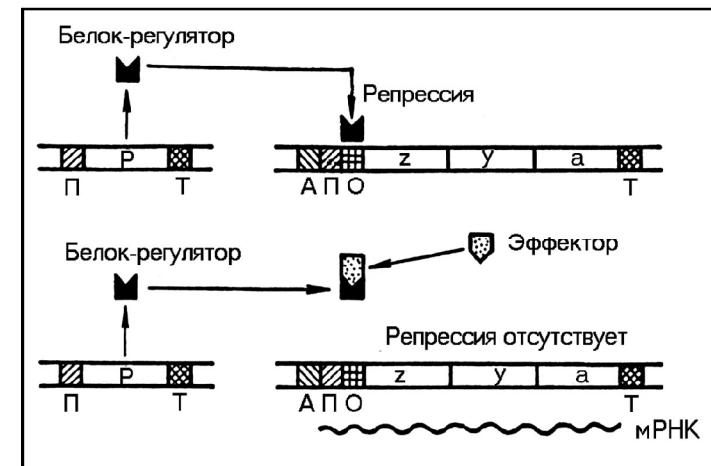


Рис. 6.3. Репрессия (верхняя схема) и индукция (нижняя схема) лактозного оперона кишечной палочки (по С.М. Гершензону).

туру, вследствие чего теряет способность присоединяться к оператору. Лактоза выполняет роль эффектора – низкомолекулярного вещества, изменяющего свойства белка при соединении с ним. Измененный регуляторный белок перестает связываться с оператором, РНК-полимераза свободно продвигается по оперону, транскрибирует структурные гены, и в клетке начинается синтез всех трех ферментов, необходимых для усвоения лактозы, т.е. происходит индукция. Таким образом, регуляция работы структурных генов лактозного оперона осуществляется прикреплением к оператору белка, запрещающего их транскрипцию. Индукция вызывается тем, что регуляторный белок не прикрепляется к оператору. Такой тип регуляции называется негативной индукцией синтеза белка.

Принципиально так же происходит регуляция синтеза белка при негативной репрессии, в основе которой тоже лежит прикрепление к оператору белка, запрещающего транскрипцию. Отличие этих двух схем состоит в том, что при негативной индукции эффектор лишает регуляторный белок способности прикрепляться к оператору, а при негативной репрессии белок придает регуляторному белку эту способность, которой он был лишен до взаимодействия с эффектором. Примером негативной репрессии может служить регуляция работы оперона, отвечающего у кишечной палочки за синтез триптофана. Ген-регулятор, находящийся вне триптофанового оперона, обуславливает постоянный синтез в клетке регуляторного белка. До тех пор пока

клетка успевает расходовать на свои потребности весь синтезированный триптофан, этот белок не влияет на работу триптофанового оперона. Но если в клетке появляется избыток триптофана, последний соединяется с регуляторным белком и аллостерически изменяет его так, что белок приобретает сродство с оператором, связывается с ним и препятствует транскрипции управляемых оператором структурных генов. Вследствие этого синтез триптофана прекращается.

Кроме негативной известна и позитивная генетическая регуляция синтеза белка. Белковый продукт гена-регулятора не запрещает транскрипцию оперона, а, наоборот, активирует ее. Позитивная индукция наблюдается в катаболическом опероне кишечной палочки, кодирующем ферменты для усвоения сахара арабинозы. Лежащий вне арабинозного оперона ген-регулятор вырабатывает регуляторный белок, который связывается с опероном и подавляет транскрипцию. Эффектором служит арабиноза.

При позитивной репрессии регуляторный белок, кодируемый геном-регулятором и активизирующий работу оперона, частично или полностью инактивируется эффектом. По этой схеме, возможно, регулируется синтез триптофана у кишечной палочки.

В таблице 6.1. подытожены основные черты, характеризующие разные типы генетической регуляции работы оперона.

Таблица. 6.1. Типы регуляции работы оперонов  
(по С.М.Гершензону, 1979)

Направление регуляции	Характер регуляции	
	Негативная регуляция (связывание регуляторного белка с оператором репрессирует работу оперона)	Позитивная регуляция (связывание регуляторного белка с оператором активирует работу оперона)
<b>Индукция</b>	Эффектор делает регуляторный белок неспособным связываться с оператором, структурные гены транскрибируются	Эффектор делает регуляторный белок способным связываться с оператором, структурные гены транскрибируются
<b>Репрессия</b>	Эффектор делает регуляторный белок способным связываться с оператором, структурные гены не транскрибируются	Эффектор делает регуляторный белок неспособным связываться с оператором, структурные гены не транскрибируются

Схема регуляции транскрипции у эукариот была разработана в 1972 г. Г.П. Георгиевым. Принцип регуляции работы одинаков с прокариотами, но механизмы более сложны. Оперон эукариот называется *транскриптоном* и состоит из неинформативной (акцепторной) и информативной (структурной) зон. Неинформативная часть состоит из акцепторного участка, промотора и генов операторов. Информативная часть состоит из структурных генов, разделенных спейсорами (участки ДНК не содержащие информации). Заканчивается транскриптон терминатором. Сами структурные гены эукариот имеют экзон-интронное строение. Поэтому после образования про-иРНК со структурных генов, сначала рестриктазами вырезаются спейсоры и далее интроны. Включение и выключение транскриптона происходит также как и оперона прокариот.

Регуляция активности генов у эукариот изучена менее полно, чем у прокариот. Это обусловлено дифференциацией клеток, наличием у них ядра, сложно устроенных хромосом. Допускается, что в основе регуляции действия генов у эукариот лежат механизмы, в принципе, сходные с таковыми у прокариот, однако есть и существенные отличия. Во-первых, почти всегда оперон эукариот содержит только один структурный ген, в то время как у прокариот в большинстве оперонов их бывает несколько, иногда более десятка. Во-вторых, у эукариот структурные гены, ответственные за разные звенья той или иной цепи биохимических реакций, как правило, разбросаны по геному, а не сосредоточены в одном опероне, как это часто имеет место у прокариот. В-третьих, у эукариот существует одновременное групповое подавление активности генов во всем ядре, в целой хромосоме, или в большом ее участке. Такая групповая репрессия генов осуществляется в значительной мере белками-гистонами, входящими в состав эукариотических хромосом. Пример групповой репрессии активности генов – это полное прекращение транскрипции всех генов при сперматогенезе. В-четвертых, у эукариот в экспрессии гена важная роль принадлежит стероидным гормонам. В клетках-мишенях имеются специальные белки-рецепторы, синтез которых контролируется геном тестикулярной феминизации X-хромосомы. Соединяясь с гормоном они образуют комплекс, который обеспечивает активацию определенного гена. В-пятых, у эукариот наблюдается изменение экспрессии генов в онтогенезе.

Примером сложной экспрессии генов в онтогенезе может служить генный контроль синтеза гемоглобинов у человека (табл. 6.2). Известно, что молекула гемоглобина состоит из четырех полипептидных цепей: двух идентичных  $\alpha$ -цепей и двух идентичных  $\beta$ -цепей. Гемог-

Таблица 6.2. Характеристика гемоглобинов человека

Вид Нв	Полипептидные цепи	Генные локусы
НвА	2 $\alpha$ , 2 $\beta$	$\alpha^A$ , $\beta^A$
НвА <sub>2</sub>	2 $\alpha$ , 2 $\sigma$	$\alpha^A$ , $\sigma^{A2}$
НвF	2 $\alpha$ , 2 $\gamma$	$\alpha^A$ , $\gamma^F$

лобин нормального взрослого человека (Нв<sup>A</sup>) отличается от гемоглобина эмбриона человека (эмбриональный гемоглобин Нв<sup>F</sup>). Различия между ними касаются  $\beta$ -цепи. В гемоглобине плода она заменена на другую полипептидную  $\gamma$ -цепь. Наконец, в крови взрослых людей в небольшом количестве встречается Нв<sup>A2</sup>, в котором  $\beta$ -цепь заменена на  $\sigma$ -цепь. Все три типа нормальных гемоглобинов человека (Нв<sup>A</sup>, Нв<sup>A2</sup>, Нв<sup>F</sup>) контролируются отдельными локусами. Локус  $\alpha^A$  определяет формирование  $\alpha$ -цепей. Он эффективен в течение всей жизни, обеспечивая наличие  $\alpha$ -цепей во всех указанных гемоглобинах. Локус  $\beta^A$  контролирует формирование полипептидных цепей в Нв<sup>A</sup>. Действие этого локуса проявляется только после рождения плода. Локус  $\gamma^F$  определяет синтез  $\gamma$ -цепей Нв<sup>F</sup>. Этот локус эффективен в течение внутриутробной жизни. Локус  $\sigma^{A2}$  контролирует формирование  $\sigma$ -цепей в гемоглобине Нв<sup>A</sup>. Он действует в течение всей жизни, после рождения.

Каждый из разобранных генов гемоглобина –  $\alpha^A$ ,  $\beta^A$ ,  $\sigma^{A2}$ ,  $\gamma^F$  – может быть назван структурным геном, ибо исходно они определяют последовательность аминокислот, т.е. первичную структуру полипептидной цепи.

Благодаря сложным взаимодействиям генов  $\alpha^A$ ,  $\beta^A$ ,  $\sigma^{A2}$  и  $\gamma^F$  возникают разные типы гемоглобинов. Действие структурных генов гемоглобинов находится под влиянием дополнительных генов-регуляторов. Действие гена-регулятора следует из факта замены гемоглобина Нв<sup>F</sup> плода на Нв<sup>A</sup> взрослого человека. Здесь действует особый ген – «переключатель», который обуславливает приостановку действия гена  $\gamma^F$  и включение в работу гена  $\beta^A$ . В результате гемоглобин плода после окончания эмбрионального периода перестраивается в гемоглобин взрослой особи. Все это указывает, что к концу эмбрионального периода происходит репрессия гена  $\gamma^F$  и одновременно происходит включение, возможно, через действие общего гена-оператора, генов  $\beta^A$  или  $\sigma^{A2}$ .

## 6.4. РЕПАРАЦИЯ ДНК

Под действием различных агентов при нормальном биосинтезе ДНК в клетке могут возникать повреждения в самой ДНК. Многие из них исправляются с помощью особых репарирующих ферментов. *Репарация* (лат. *reparatio* – восстановление) – свойственный клеткам всех организмов процесс восстановления природной структуры ДНК, поврежденной при нормальном биосинтезе ДНК в клетке, а также физическими или химическими агентами. Механизм репарации основан на том, что каждая молекула ДНК содержит два полных набора генетической информации, записанной в комплементарных друг другу полинуклеотидных нитях. Это обеспечивает сохранение неискаженной информации в одной нити, даже если другая повреждена, и дает возможность по неповрежденной нити исправить дефект.

Первоначально способность к репарации была обнаружена у бактерий, подвергшихся воздействию ультрафиолетовых лучей. В результате облучения целостность молекул ДНК нарушается, в ней возникают димеры – сцепленные между собой пиримидиновые основания. Это могут быть соединения тимина, тимина с цитозином, цитозина с цитозином и др. Однако облученные клетки на свету выживают лучше, чем в темноте. Было показано, что в облученных клетках на свету происходит световая репарация (фотореактивация). Она осуществляется специальным ферментом, активирующимся квантами видимого света. Фермент соединяется с поврежденной ДНК, разъединяет возникшие в димерах связи и восстанавливает целостность нити ДНК (рис. 6.4.а).

Позднее у клеток было обнаружено свойство ликвидировать повреждения в ДНК без участия видимого света (эксцизионная или темновая репарация). При эксцизионной репарации устраняются повреждения, появившиеся под влиянием ионизирующей радиации, химических веществ и других факторов. Она протекает в несколько этапов при участии разных ферментов. Первый фермент (эндонуклеаза), опознав повреждение, подрезает вблизи него нить ДНК. Другой фермент (эндонуклеаза или экзонуклеаза) делает в этой нити второй надраз, отсекая поврежденный участок. Третий фермент (экзонуклеаза) значительно расширяет образовавшуюся брешь, отсекая десятки или сотни нуклеотидов. Четвертый фермент ДНК-полимераза застраивает брешь в соответствии с порядком нуклеотидов во второй (неповрежденной) нити ДНК. Пятый фермент (лигаза) сшивает нуклеотиды (рис. 6.4.б).

Пострепликативная репарация осуществляется путем рекомби-

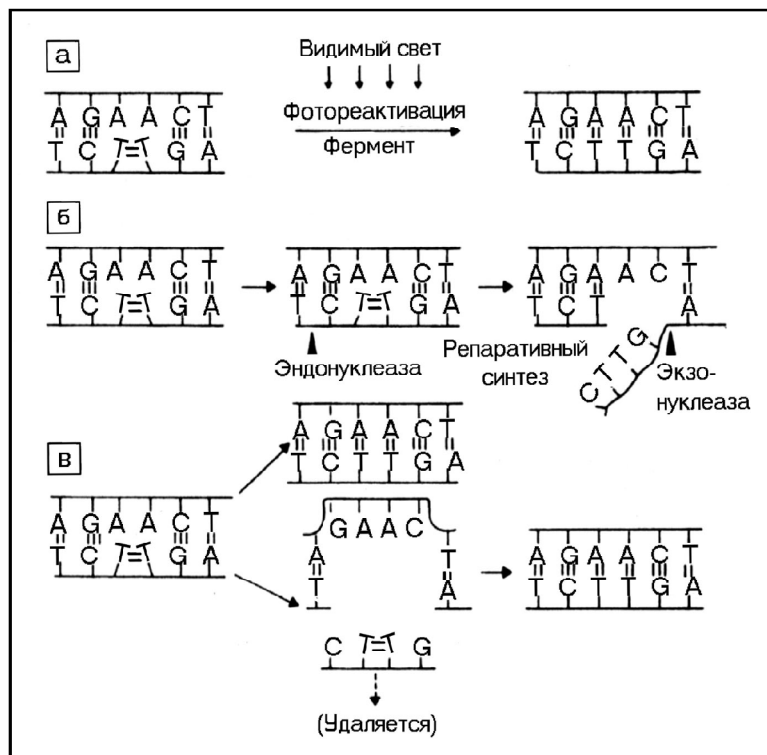


Рис. 6.4. Репарация ДНК:

а - фотореактивация; б - эксцизионная (темновая) репарация; в - пострепликативная (рекомбинативная) репарация (по Ф. Фогель, А. Мотульски).

нации (обмена фрагментами) между двумя вновь образованными двойными спиралями ДНК (рис. 6.4.в). Примером такой репарации может служить восстановление нормальной структуры ДНК при возникновении тиминовых димеров (Т-Т), когда они не устраняются самопроизвольно под действием видимого света.

Если в клетке, несмотря на осуществляемую репарацию, количество повреждений структуры ДНК остается высоким, в ней блокируются процессы репликации ДНК. Клетка перестает делиться, благодаря чему не передает возникшие изменения потомству.

Совместные действия ферментов репликации и ферментов репарации обеспечивает достаточно низкую частоту ошибок в молекуле ДНК.

## 6.5. ПОЛОЖЕНИЯ ТЕОРИИ ГЕНА

Вышеизложенные данные позволили сформулировать современную теорию гена:

1. Ген занимает определенный локус в хромосоме.
2. Ген (цистрон) – часть молекулы геномной нуклеиновой кислоты, число нуклеотидов в гене неодинаково.
3. Внутри гена может происходить рекомбинация и мутация.
4. Существуют структурные и функциональные гены.
5. Структурные гены контролируют синтез макромолекул (полипептидов, тРНК, рРНК и белков).
6. Функциональные гены контролируют деятельность структурных генов.
7. Расположение триплетов в структурных генах коллинеарно последовательности аминокислот в полипептиде.
8. Молекула ДНК, входящая в состав гена, способна к репарации.
9. Генотип, будучи дискретным, функционирует как единое целое.

## 6.6. ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

Одним из разделов молекулярной генетики и молекулярной биологии, который приблизился к рубежу практических приложений, является генная инженерия. *Генная инженерия – это сумма методов, позволяющая переносить гены из одного организма в другой, или – это технология направленного конструирования новых биологических объектов.* К генной инженерии принято относить следующие операции: синтез генов вне организма; выделение из клеток отдельных генов или генетических структур (фрагментов хромосом, целых хромосом, ядер); направленную перестройку выделенных структур; копирование и размножение выделенных генов или синтезированных генов или генетических структур; перенос и включение таких генов или генетических структур в подлежащий изменению геном; экспериментальное соединение генов в одной клетке.

Для того, чтобы придать организму новое наследственное свойство, необходимо ввести в него соответствующий ген (группу генов) и добиться его функционирования в соответствующих клетках, его подключения к их регуляторной системе. Решение такой задачи средствами генетической инженерии подразделяется на три этапа: 1) получение генетического материала (генов); 2) введение генетического материала в изменяемый организм; 3) включение внесенных генов в генетический аппарат клетки, закрепление их в ней. Рассмотрим эти этапы в отдельности.

**Получение генетического материала.** Генетический материал может быть получен путем его выделения из генома клеток, используемых в качестве доноров, или же путем синтеза. Синтез соответствующих образцов ДНК может быть осуществлен химическим путем или с помощью матричной РНК и специального фермента, называемого обратной транскриптазой, или ревертазой. У бактерий генетическая информация заключена не только в кольцевой молекуле ДНК, образующей бактериальную хромосому, но и в небольших кольцевых молекулах ДНК, содержащих всего несколько генов. Их называют *плазмидами*. Плазмидная ДНК сыграла одну из ключевых ролей в становлении и развитии генной инженерии. Нужный ген «в чистом виде» получают несколькими способами. Чаще всего его выделяют прямо из ДНК с помощью особых ферментов – рестриктаз, обратных транскриптаз, ревертаз, ДНК-зондов и лигаз. Рестриктазы представляют собой своеобразные молекулярные «ножницы», а лигазы, напротив, способны соединять в единое целое разрезанные фрагменты молекулы ДНК. С помощью этих ферментов можно удлинять концы фрагментов ДНК, удалять отдельные куски ДНК, разрезать ее точно в том месте, где мы хотим. Обратную транскриптазу называют также РНК-зависимой ДНК-полимеразой, а термин ревертаза (от слова “реверс” – обратный ход) предложил биохимик В.А. Энгельгардт. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) можно добиться значительного увеличения малых концентраций определённых генов. Метод основан на многократном избирательном копировании определённого участка ДНК при помощи ферментов в искусственных условиях (in vitro).

**Введение (перенос) генетического материала.** Для этой цели могут быть использованы явления трансформации, трансдукции, конъюгации и гибридизации соматических клеток.

В генетическом отношении *трансформация* (лат. *transformatio* – преобразование) – изменение наследственных свойств клетки в результате проникновения в нее чужеродной ДНК; один из способов обмена генетическим материалом у прокариот. Впервые обнаружена в 1928г. Ф. Гриффитом у пневмококков. При трансформации гомологичные участки эндогенной ДНК, включающиеся в геном реципиента, передаются всем потомкам трансформированной клетки (рис. 6.5).

**Трансдукция** (лат. *transductio* – перемещение) – способ передачи генетического материала от одной бактерии (донора) другой (реципиенту) с помощью умеренных бактериофагов. Открыта в 1952г. Дж. Ледербергом и Н. Циндером при анализе причин изменения наследственных признаков у некоторых бактерий

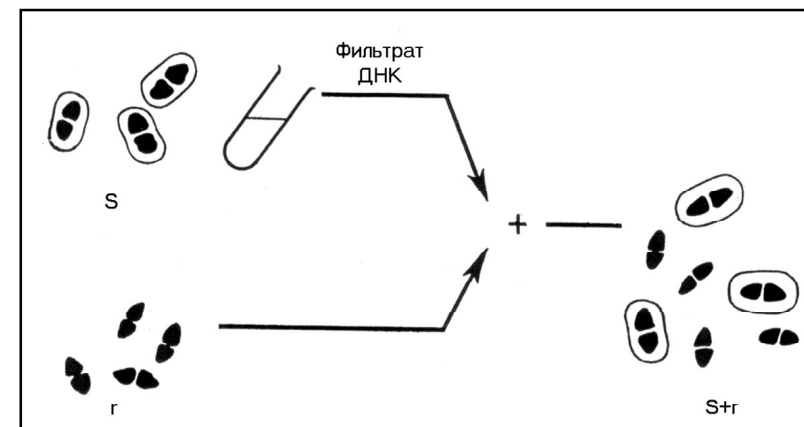


Рис. 6.5. Трансформация бактерий штамма r в штамм S под влиянием (по Biological Science an inquiry into life).

(сальмонелл, шигелл, бацил и др.). При индукции профага происходит включение в зрелую фаговую частицу фрагмента бактериальной хромосомы. Фаг, несущий генетический материал бактерии называют трансдуцирующим. При заражении трансдуцирующим фагом чувствительной бактерии фрагмент хромосомы донора переносится в клетку реципиента. Это естественный и распространенный среди микроорганизмов процесс получения генетических рекомбинаций. Явление трансдукции широко используется в генетической инженерии микробов, для которых такой способ переноса генов выработан самой природой (рис. 6.6).

**Конъюгация** – процесс передачи генетической информации у бактерий при их контакте. При этом передача осуществляется лишь односторонняя от донора (“мужской” клетки) к реципиенту (“женской” клетке). Процесс конъюгации определяют особые плазмиды – факторы фертильности. Содержащая плазмиду клетка приобретает свойства донора, а лишенная ее – свойства реципиента. Величина переносимого фрагмента определяется временем контакта клеток. Клетка, передавшая фрагмент своей хромосомы, сохраняется без изменений, так как за счет редупликации ее ДНК восстанавливается.

Большой интерес представляют опыты по перенесению чужеродного генетического материала посредством гибридизации соматических клеток. Клетки растений, выращиваемые во взвешенном состоянии в жидкой среде, освобождаются от своих оболочек под воздействием определенных энзимов, в результате получают индивидуальные протопласты с диплоидным набором хромосом в ядре. Два

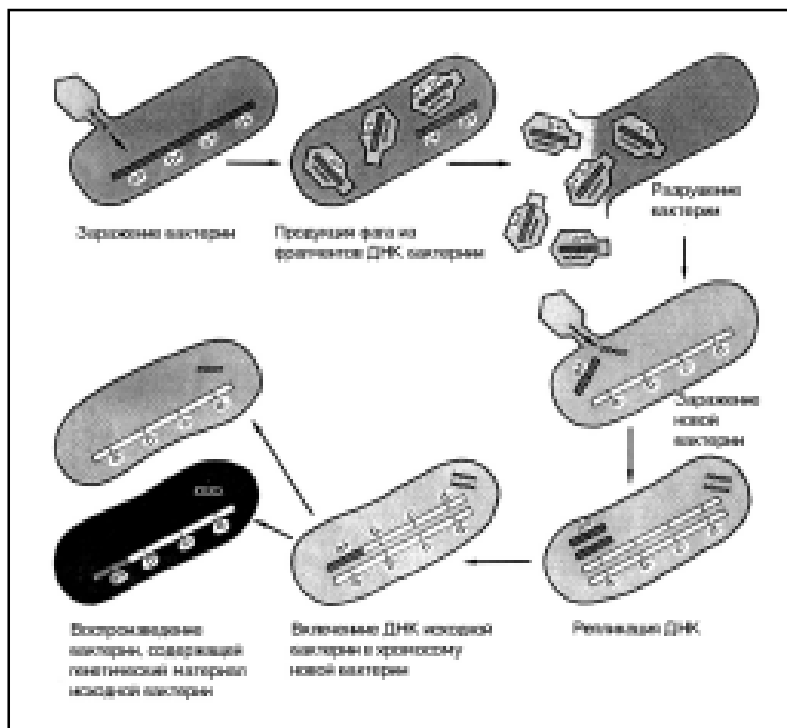


Рис. 6.6. Трансдукция у бактерий (по Biological Science an inquiry into life).

протопласта различных видов могут сливаться, образуя гибридную соматическую клетку, обладающую диплоидными наборами хромосом одного и другого вида. Затем гибридная клетка должна образовать оболочку, а в результате ее деления будут формироваться дочерние гибридные клетки. После этого из гибридной культуры можно получить целое растение, обладающее признаками обоих родителей. Такова общая схема получения гибридов за счет объединения протопластов (соматических клеток) разных видов растений.

#### **Включение новых генов в генетический аппарат клетки.**

Гены, перенесенные в клетки, не способны самостоятельно воспроизводить сами себя, а также передаваться потомкам этой клетки. Но такие трудности могут быть преодолимы, если их предварительно включить в состав генетической структуры, обладающей собственным аппаратом воспроизведения. Такая структура в генетической инженерии носит название вектора, или «переносчика». *Вектор* – центральная фигура во всех генно-инженерных манипуляциях. Это моле-

кула ДНК, которая способна переносить в клетку чужеродный ген и обеспечивать там его размножение, синтез белкового продукта и иногда внедрение в хромосому. В качестве векторов чаще всего используют космиды, бактериальные плазмиды, бактериофаги (фаговые векторы), фазмиды. *Космиды* – векторы, полученные путем объединения небольших фрагментов бактериофага и плазмид. Космиды содержат гены, позволяющие им размножаться в бактерии. Они позволяют получать гибридные молекулы с длиной вставки в 35–40 пар оснований. *Плазмиды* – внехромосомные генетические элементы, способные существовать и размножаться в бактериальной клетке автономно от геномной ДНК. *Фаговые векторы* – бактериофаги, содержащие рекомбинантную ДНК. *Фазмиды* – гибридные векторы способные развиваться как бактериофаг и плаزمид, так как содержат все гены, необходимые для литического цикла, а также гены, нужные для репликации плазмиды.

Развитие генной инженерии обусловило решение ряда фундаментальных проблем биологии. В частности, было открыто мозаичное строение генов; расшифрована структура генов, кодирующих иммуноглобулины; осуществлен химический синтез ряда генов и т.д. Генная инженерия явилась теоретической основой *биотехнологии* – *направленного производства необходимых человеку продуктов и материалов с помощью биологических объектов и процессов*. В медицинской биотехнологии можно выделить такие направления: микробиологическое производство вакцин и сывороток; синтез гормонов, витаминов, ферментов; диагностика генетических аномалий человека на ранних стадиях внутриутробного развития; генная хирургия, т.е. замена поврежденного гена полноценным и др.

По определению ВОЗ “*Генетически модифицированные организмы* (ГМО) – это организмы (растения, животные или микроорганизмы), чей генетический материал (ДНК) был изменен, причём такие изменения были бы невозможны в природе в результате размножения или естественной рекомбинации”. *Генетически модифицированный продукт* (ГМП) – пищевой продукт, чье сырье и иные производные были получены из генетически модифицированных организмов или содержащие ГМО. Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (FAO), работа которой направлена на решение проблемы голода в мире, рассматривает вопросы создания трансгенных сортов растений либо других организмов как неотъемлемую часть сельскохозяйственной биотехнологии. Прямой перенос генов, отвечающих за полезные признаки, является естественным развитием работ по селекции

животных и растений, расширивших возможности селекционеров в части управляемости процесса создания новых сортов и расширения его возможностей, в частности, передачи полезных признаков между нескрещиваемыми видами. Трансгенные соя, кукуруза, хлопок и др. более дешевые культуры в выращивании и в ряде случаев более урожайные.

Основные этапы создания ГМО: получение изолированного гена; введение гена в вектор для переноса в организм; перенос вектора с геном в модифицируемый организм; преобразование клеток организма; отбор генетически модифицированных организмов и устранение тех, которые не были успешно модифицированы.

На 2013 год в 36 странах было выдано 2833 разрешений на использование генетически модифицированных культур. Всего на рынок допущено 27 генетически модифицированных культур (336 сортов). Основными культурами являются соя, кукуруза, хлопок, картофель. Из применяемых генетически модифицированных культур подавляющее большинство площадей занимают культуры, устойчивые к гербицидам, насекомым-вредителям или культуры с комбинацией этих свойств.

ВОЗ считает невозможным утверждать об опасности или безопасности ГМП, но предлагает проводить отдельную оценку в каждом случае, так как разные ГМО содержат разные гены. Также ВОЗ считает, что доступные на международном рынке ГМП проходят проверки безопасности и употреблялись в пищу популяциями целых стран без отмеченных эффектов, и соответственно вряд ли могут представлять опасность для здоровья.

Доказано отсутствие повышенной опасности продуктов из ГМО в сравнении с продуктами, полученными из организмов, выведенных традиционными методами. В результате выполнения 130 научно-исследовательских проектов в странах Северной Америки и Европы, в течение 25 лет и проведенных с участием более чем 500 независимых исследовательских групп показали, что ГМО не более опасны для человека, чем организмы полученные при применении традиционных технологий селекции растений.

## **6.7. БИОЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕННОЙ ИНЖЕНЕРИИ**

В соответствии с рекомендациями Европейского комитета по генной инженерии все исследования, проводимые по рекомбинации ДНК, должны быть в обязательном порядке известны экспертной комиссии по генной инженерии тех стран, на территории которых они проводятся с тем, чтобы любую работу, грозящую опасностью человеку или среде

обитания, можно было вовремя остановить или изменить. Большинство работ, связанных с клонированием человеческого материала, по мнению большинства экспертов, должно быть запрещено. Работы по выращиванию химер и гибридов с помощью комбинаций генетического материала, полученного от человека и животных должны рассцениваться как преступные. Пересадка генов с терапевтической целью допустима только для соматических клеток. Генная пересадка зародышевых клеток для иных целей, кроме терапевтических, должна быть безусловно запрещена. Применение половых клеток для генного лечения будет возможно только после получения достоверных доказательств преимущества и безопасности такого лечения по сравнению с генной терапией соматических клеток.

## **Глава VII. ХРОМОСОМНЫЙ И ГЕНОМНЫЙ УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА У ПРО- И ЭУКАРИОТ**

Установление правил постоянства числа, парности, индивидуальности и непрерывности хромосом, сложное их поведение при созревании половых клеток, при оплодотворении и раннем развитии зародыша убедили исследователей в том, что хромосомы играют большую биологическую роль и имеют прямое отношение к передаче наследственных свойств, что и было доказано благодаря открытию хромосомного определения пола, установлению групп сцепления генов, соответствующих числу хромосом, и построению генетических и цитологических карт хромосом. Полученные факты легли в основу хромосомной теории наследственности.

Хромосомный уровень организации наследственного материала характеризуется морфо-функциональными особенностями хромосом. У неклеточных форм жизни хромосома представлена голой нитью ДНК или РНК (у вирусов, бактериофагов), у прокариот – голой кольцевой молекулой ДНК, у эукариот – комплексом ДНК с кислыми и основными белками (гистонами).

### **7.1. ГЕНЕТИКА ПОЛА**

Реальный вклад в изучение генетики пола внес в 1901-1902 г.г. американский ученый Ч. Мак-Кланг. Он доказал, что определяющей в формировании женского пола у клопа *Protenor* служит X-хромосома. В 1902-1903 г.г. ученик Ч. Мак-Кланга У. Сэттон показал, что по-



ведение X-хромосом в гаметогенезе и при оплодотворении подчиняется законам Г. Менделя. В 1959 году были описаны женские организмы с набором «ХО» и сделан вывод, что Y-хромосома определяет мужской пол. Организм, содержащий одинаковые половые хромосомы, называется гомогаметным, разные – гетерогаметным. Пол будущего организма зависит от сочетания половых хромосом в зиготе при оплодотворении (рис. 7.1). У животных существует 4 варианта хромосомного определения пола по женской гомогаметности и гетерогаметности. При женской гомогаметности возможны варианты: XX, ХУ (у млекопитающих и человека), и XX, ХО (у клопов). В данном случае пол определяет мужской гетерогаметный организм. При женской гетерогаметности имеются следующие варианты: ZW, ZZ (у бабочек) и ZO, ZZ (у птиц). Пол определяет женский гетерогаметный организм. Таким образом, согласно хромосомной теории формирова-

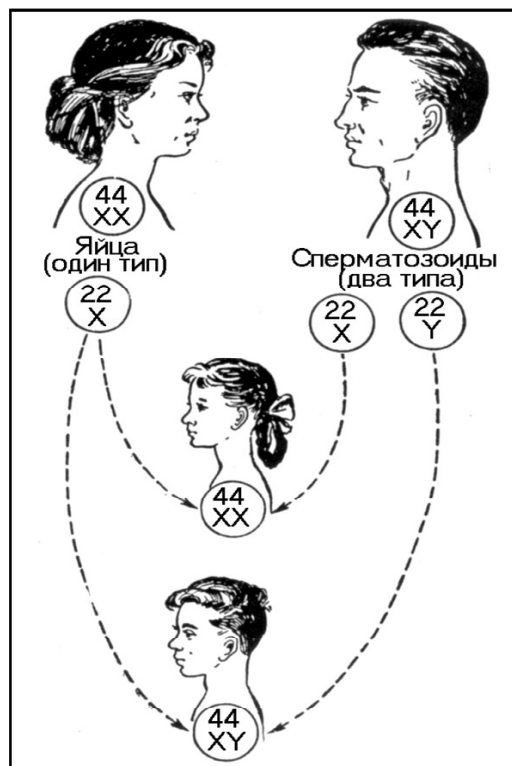


Рис. 7.1. Наследование пола у человека (по Н.П. Дубинину).

ние пола всегда зависит от гетерогаметного организма.

Однако, на формирование пола, кроме сочетания половых хромосом, оказывает влияние баланс половых хромосом, так называемый «половой индекс». Балансовая теория пола была сформулирована К.Бриджесом, Р.Гольдштейном в 1911г., которые пришли к выводу, что у дрозофилы женский и мужской пол определяется не наличием двух X-хромосом и ХУ-хромосом, а соотношением числа половых хромосом и набором аутосом. Гены женского организма сосредоточены главным образом в X-хромосомах, а мужского – в аутосомах. Если баланс  $X:A = 1$  – это самки,  $X:2A = 0,5$  – это самцы, баланс хромосом с отношением от 1 до 0,5 – интерсексы. Повышение баланса  $3x : 2A = 1,5$  ведет к формированию сверхсамок, а его снижение ( $X : 3A = 0,33$ ) – сверхсамцов.

Балансовая теория пола применима и к человеку. Нормальный баланс у женщины XX:44A. При изменении этого соотношения (ХО:44A), что характерно для больных синдромом Шерешевского-Тернера, наблюдается недоразвитие яичников, маточных труб, матки, нарушение процессов оогенеза, отсутствие менструального цикла, и, вследствие этого, бесплодие. У больных с трисомией X (XXX : 44A) может быть нарушено проявление вторичных половых признаков. Баланс половых хромосом и аутосом у мужчин ХУ : 44A. У больных синдромом Клайнфельтера (XXY : 44A) не выражены вторичные половые признаки, наблюдается гинекомастия, за счет склеротических изменений в семенниках нарушен сперматогенез, что приводит к бесплодию.

В 1949г. М.Барр и Г.Бертрам показали, что в ядрах нервных клеток женских особей млекопитающих у ядерной мембраны обнаруживается глыбка интенсивно окрашивающегося хроматина, которая в ядрах клеток мужских особей, как правило, не выявляется. Эта глыбка получила название «тельца Барра» или «половой хроматин». Оказалось, что тельце Барра представляет собой одну инактивированную X-хромосому. В течение первых 16 дней эмбрионального развития в каждой клетке женского зародыша функционируют обе X-хромосомы, благодаря чему в них вырабатывается вдвое больше, чем в соматических клетках мужских особей, белков, ферментов и других метаболитов, закодированных генами X-хромосомы. Этот факт используется для объяснения большей жизнестойкости женских эмбрионов.

У человека и приматов ядерный половой диморфизм соматических клеток устанавливается между 10-12 и 16-19 днями эмбрионального развития. Инактивация X-хромосомы (материнской или отцовской), как только она произошла, сохраняется в ряду клеточных поко-



Рис. 7.2. Расположение генов, сцепленных с X- и Y- хромосомами: чёрный фрагмент - гены, полностью сцепленные с X-хромосомой; серый фрагмент - гены, полностью сцепленные с Y-хромосомой; светлые фрагменты X- и Y- хромосомы - гены, частично сцепленные с полом (по Дж. Нилл, У. Шелл).

лений. Для объяснения мозаицизма отцовской ( $X^0$ ) и материнской ( $X^M$ ) X-хромосом М. Лайон в 1961-1963 г.г. предложила гипотезу, основные положения которой состоят в следующем:

X-хромосома женских клеток, образуемая в интерфазном ядре половой хроматин, является генетически неактивной.

Инактивация материнской или отцовской X-хромосомы происходит случайно и независимо в каждой отдельной клетке.

У млекопитающих инактивация X-хромосомы происходит в раннем эмбриональном периоде развития.

Инактивация X-хромосомы необратима: раз возникнув, она передается всему потомству данной клетки.

В соматических клетках млекопитающих, независимо от числа имеющихся X-хромосом, только одна X-хромосома генетически активна.

Признаки, контролируемые парами половых хромосом, получили

название сцепленных с полом. Сцепленное с полом наследование было описано Т. Морганом на примере наследования признака окраски глаз у мушки дрозофилы, причем была констатирована передача признака от самца к дочерям, а от матери – к сыновьям. У человека описано свыше 60 заболеваний, сцепленных с полом, большинство из которых наследуется рецессивно. Гены, находящиеся в половых хромосомах, можно разделить на три группы (рис. 7.2).

1. Гены, расположенные в парных сегментах X-хромосом, получили название частично сцепленных с полом. К заболеваниям, частично сцепленным с полом, относят геморрагический диатез, судорожные расстройства, пигментный ретинит, пигментную ксеродерму, общую цветовую слепоту и др.

2. Гены, расположенные в участке X-хромосомы, для которого нет в Y-хромосоме гомологичного локуса, получили название полностью сцепленных с полом. К заболеваниям, контролируемым этими генами, относят атрофию зрительного нерва, способность ощущать запах синильной кислоты, мышечную дистрофию Дюшена, дальтонизм, гемофилию.

3. Гены, расположенные в участке Y-хромосомы, для которого нет гомологичного локуса в X-хромосоме, получили название голландрических (греч. *holos* – весь, *andros* – мужчина). Они контролируют проявление синдактилии (греч. *syn* – вместе, *daktylos* – палец), гипертрихоза (греч. *hyper* – сверх, *trichos* – волос) ушной раковины, *ichthyosis hystrix gravior* (повышенное ороговение кожи, «человек-дикобраз»).

## 7.2. СЦЕПЛЕНИЕ ГЕНОВ. ПРАВИЛО МОРГАНА

Из принципов генетического анализа вытекает, что независимое комбинирование признаков может осуществляться лишь при условии, что гены, определяющие эти признаки, находятся в разных парах хромосом. Следовательно, у каждого организма число пар признаков, по которым наблюдается независимое наследование, ограничено числом пар хромосом. С другой стороны, очевидно, что число признаков и свойств организма, контролируемых генами, чрезвычайно велико, а число пар хромосом у каждого вида относительно мало и постоянно. Остается допустить, что в каждой хромосоме находится не один ген, а много. Если это так, то следует признать, что третье правило Менделя касается только распределения хромосом, а не генов, т.е. его действие ограничено. Анализ проявления третьего правила показал, что в некоторых случаях новые комбинации генов у гибридов совсем отсутствовали, т.е. наблюдалось полное сцепление

между генами исходных форм, и в фенотипе наблюдалось расщепление 1:1. В других случаях комбинации признаков отмечались с меньшей частотой, чем ожидаемые при независимом наследовании. Т. - Морган, изучив все эти отклонения, предложил называть совместное наследование генов, ограничивающих их свободное комбинирование, сцеплением генов или сцепленным наследованием. Исследования Т. Моргана и его школы показали, что в гомологичной паре хромосом регулярно происходит обмен генами. Процесс обмена идентичными участками гомологичных хромосом с содержащимися в них генами называют перекрестом хромосом или кроссинговером. Кроссинговер наблюдается в мейозе, и он обеспечивает новые сочетания генов, находящихся в гомологичных хромосомах. Явление кроссинговера, как и сцепление генов, характерно для животных, растений, микроорганизмов. Исключение составляют самцы дрозофилы и самки тутового шелкопряда. Кроссинговер обеспечивает рекомбинацию генов и тем самым значительно увеличивает роль комбинативной изменчивости в эволюции. О наличии кроссинговера можно судить на основе учета частоты возникновения организмов с новым сочетанием признаков. Когда гены находятся в разных парах хромосом, то, например, генотип дигетерозиготы записывается так:

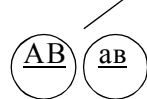
$$\frac{A}{a} \quad \frac{B}{b}$$

Если же гены находятся в одной паре гомологичных хромосом, запись производится так:

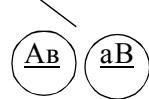
$$\frac{A \quad B}{a \quad b}$$

Гаметы с хромосомами, претерпевшими кроссинговер, называются кроссоверными, а не претерпевшими – некроссоверными.

$$\frac{A \quad B}{a \quad b}$$



некроссоверные гаметы



кроссоверные гаметы

Соответственно организмы, возникающие от сочетания кроссоверных гамет, называют кроссоверами или рекомбинантами, а возникшие от сочетания некроссоверных гамет – некроссоверными или нерекомбинантными. Явление кроссинговера, как и сцепление генов, можно рассмотреть в классическом опыте Т.Моргана по наследованию признаков цвета тела и длины крыльев у дрозофилы, контролируемых генами расположенными в одной аутосоме. На рис. 7.3 пред-

ставлены результаты анализа наследования признаков окраски тела и формы крыльев у дрозофилы, а также их цитологическое обоснование.

На основании сцепленного наследования Т.Морган сформулировал тезис, вышедший в генетику под названием правила Моргана: *гены, локализованные в одной хромосоме, наследуются сцепленно, причем сила сцепления зависит от расстояния между генами.*

Изучение сцепленного наследования у человека затруднено. Тем не менее, можно назвать некоторые случаи сцепленного наследования.

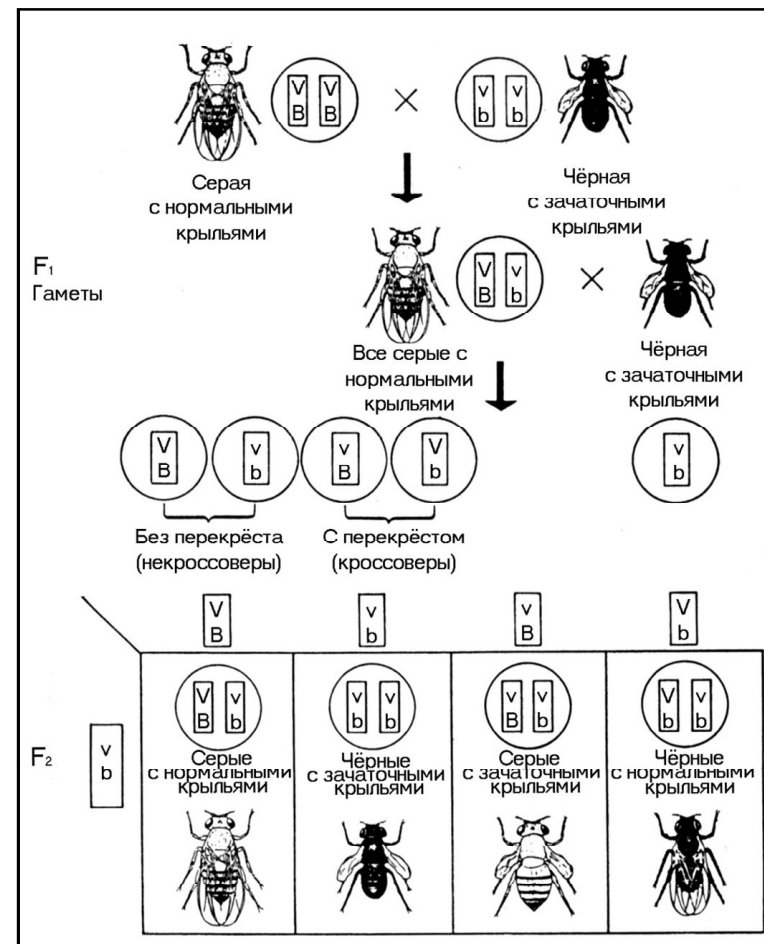


Рис. 7.3. Наследование сцепленных признаков у дрозофилы (опыт Т. Моргана).

1. Сцепленное наследование в 6-й хромосоме сублокусов A, B, C, D/DR системы HLA, контролирующих синтез антигенов гистосовместимости.

2. Сцепленное наследование в одной аутосоме локуса группы крови АВ0 и локуса синдрома дефектов ногтей и коленной чашечки.

3. Сцепленное наследование в другой аутосоме локуса резус-фактора и локуса овальной формы эритроцитов.

4. Сцепленное наследование в третьей аутосоме локуса группы крови Лютеран и локуса секреции антигенов A и B со слюной.

5. В одной аутосоме сцеплены гены полидактилии и катаракты.

6. Наследование сцепленных в X-хромосоме генов гемофилии и дальтонизма, а также генов цветовой слепоты и мышечной дистрофии Дюшена и др.

Т. Морган предложил выражать расстояние между генами в процентах кроссинговера между ними. По предложению А.С. Серебровского расстояние между генами в 1% кроссинговера названо *морганидой*. Для измерения расстояния между генами путем анализирующего скрещивания можно применять формулу:

$$X = \frac{a + b}{n} \cdot 100$$

где: X – расстояние между генами в морганидах; а – количество особей первой кроссоверной группы; в – количество особей второй кроссоверной группы; n – общее количество гибридов в опыте; 100 – коэффициент для перевода в проценты.

### 7.3. КАРТЫ ХРОМОСОМ

По частоте кроссинговера между двумя генами можно судить об относительном расстоянии между ними. Правильность этих соображений можно проверить, определяя частоту перекреста между генами А и В и независимо от этого между генами В и С (рис. 7.7). Так если между генами А и В обнаружен перекрест в 10%, а расстояние между генами А и С равно 3% кроссинговера, то ген С находится либо между генами А и В, либо в противоположной стороне, т.е. ген А расположен между генами В и С. Если между генами В и С перекрест равен 7% кроссинговера, то на хромосоме гены расположатся в порядке А,В,С (рис. 7.4, верхняя схема). Если же расстояние между генами В и С равно 13% кроссинговера, то порядок генов будет С, А, В (рис. 7.4, нижняя схема). Следовательно, сцепленные гены расположены в хромосоме в линейном порядке, и частота кроссинговера между ними прямо пропорциональна расстоянию между ними. Однако этот тезис характерен только для близко лежащих друг к другу

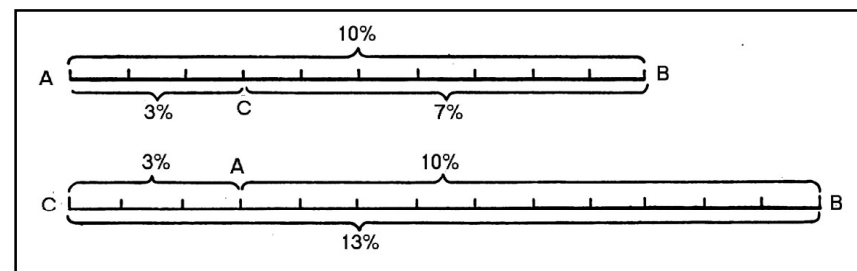


Рис. 7.4. Схема построения генетических карт хромосом.

генов. В случае же относительно удаленных генов наблюдается некоторое отклонение от такой зависимости. Гены, находящиеся в одной хромосоме и наследующиеся сцепленно, составляют группу сцепления. Число групп сцепления у каждого вида равно гаплоидному набору хромосом.

Зная частоту кроссинговера между сцепленными генами, можно составлять генетические карты. *Генетическая карта хромосомы* – это условная линия, на которой указан порядок расположения генов по отношению друг к другу в процентах кроссинговера между ними. Для наиболее изученных в генетическом отношении организмов (дрозофила, кукуруза, нейроспора) составлены генетические карты всех хромосом.

После установления линейной дискретности хромосом возникла необходимость составления цитологических карт с целью их сопоставления с генетическими, составленными на основе учета рекомбинации. *Цитологическая карта* – это карта хромосомы, на которой определяется расположение и относительное расстояние между генами в самой хромосоме. Построение цитологических карт хромосом ведется на основании анализа хромосомных перестроек (транслокаций), политенных хромосом, метода дифференциальной окраски, радиоактивной метки и др. На сегодняшний день построены и сопоставлены генетические карты с цитологическими у дрозофил. Реальность этого сопоставления подтверждает правильность принципа о линейном расположении генов в хромосоме. Для человека к настоящему времени составлены цитологические карты также всех 23 хромосом, но они охватывают чуть более 500 генов, т. е. небольшую долю из имеющихся у человека около 40 тыс. структурных генов. Подробно составлены все карты хромосом в кариотипе человека.

#### 7.4. ПОЛОЖЕНИЯ ХРОМОСОМНОЙ ТЕОРИИ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Суммируя все вышеизложенное, можем сформулировать основные положения хромосомной теории наследственности.

1. Гены находятся в хромосомах. Каждая хромосома представляет группу сцепления генов. Число групп сцепления у каждого вида равно числу пар хромосом.

2. Каждый ген в хромосоме занимает определенный локус. Гены в хромосомах расположены линейно.

3. Между гомологичными хромосомами происходит обмен аллельными генами.

4. Расстояние между генами в хромосоме пропорционально числу кроссинговера между ними.

#### 7.5. ГЕНОМНЫЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА

Организация наследственного материала, представленного нуклеиновыми кислотами, а также принципы записи генетической информации у про- и эукариот свидетельствуют в пользу единства их происхождения от общего предка.

*Геном – совокупность всех генов гаплоидного набора хромосом данного вида организма.* Геномный уровень организации наследственного материала имеет свои особенности у про- и эукариот.

У вирусов геномная нуклеиновая кислота состоит целиком или почти целиком из структурных генов.

В геноме бактерий подавляющее большинство генов уникальны, т.е. каждый содержится в хромосоме в единственном числе. Исключением являются гены, кодирующие рРНК и тРНК. Эти гены повторяются в геноме бактерий по несколько раз. Следует отметить определенное несоответствие между числом пар нуклеотидов в геноме бактерий и числом генов у них. Так, ДНК кишечной палочки содержит 3,8 млн. пар нуклеотидов. В то же время у этой бактерии известно около 1000 структурных генов, на которые приходится 1-1,5 млн. пар нуклеотидов. Остается предположить, что значительную часть ДНК в хромосоме бактерий составляют участки, функция которых пока не ясна. Спирализация ДНК в хромосоме прокариот значительно меньше, чем у эукариот.

Геном эукариот организован сложнее, ибо в нем большее число генов в геноме, большее количество ДНК в хромосомах, имеется очень сложная система контроля активности генов во времени и простран-

стве, связанная с дифференциацией клеток и тканей в онтогенезе организма. Количество ДНК в хромосомах велико и возрастает по мере эволюционного усложнения организмов. Для эукариот также характерна избыточность генома. Больше половины гаплоидного генома эукариотов составляют гены, представленные лишь по одному разу. У телят таких уникальных генов 55%, у дрозофилы – 70%.

В ядре каждой соматической клетки человека 23 пары хромосом: на каждую хромосому приходится по одной молекуле ДНК. Длина всех 46 молекул в одной клетке человека равна почти 2 м, количество нуклеотидных пар составляет 6,4 млрд., достаточное для образования более 4 млн. структурных генов, в то же время у человека имеется, по разным оценкам, только около 35 тыс., т.е. в 100 раз меньше, чем могло бы кодироваться геномом.

*Избыточность генома (С-парадокс)* – отсутствие корреляции между физическими размерами генома и сложностью организмов. Количество ДНК в гаплоидном геноме обозначают латинским символом С («константный» – англ. constant или «характерный» – англ. characteristic), так как оно постоянно внутри одного вида организмов. В 1978 г. Т. Кавалье-Смит заметил, что у эукариот транскрибируется малая часть последовательностей нуклеотидов генома (3 % генома у человека). Такая значительная избыточность некодирующих нуклеотидных последовательностей и изменчивость количества ДНК у близких видов названа С-парадоксом.

Предполагается, что избыточность генома это дополнительная защита генетической информации от разрушительного действия химических мутагенов, особенно нужна именно многоклеточным организмам для предотвращения накопления генетического груза в делящихся соматических клетках при онтогенезе. Вероятно, одним из путей достижения этого было эволюционное включение в геном эукариот избыточных последовательностей нуклеотидов. Возможно, среди избыточной последовательности нуклеотида находятся репрессированные в процессе эволюции гены или гены увеличивающие вероятность выживания организмов при изменившихся условиях внешней среды.

В 1990 г. для изучения генома человека была создана специальная международная программа “Геном человека” (“Human Genome Project”) – это один из самых дерзновенных, дорогостоящих и потенциально важных проектов в истории цивилизации. Для решения этой задачи возник Международный консорциум, объединивший 20 лабораторий и сотни ученых во всем мире. Геном человека состоит из 6,4 млрд. пар нуклеотидов, запись которого была расшифрована к

2005 г. Программа “Геном человека” была направлена на решение следующих основных задач:

- установление строения ДНК генома человека, т.е. определение последовательности всех нуклеотидов с разрешением в 1 основание;
- локализовать все гены организма и определить их функциональное значение.

В результате выполнения программы “Геном человека” было установлено, что у человека имеется 31 780 белок кодирующих генов. Показано, что типичный ген человека состоит примерно из 28 000 нуклеотидных пар и имеет 8 экзонов, его кодирующая последовательность 1340 нуклеотидных пар, кодирующая 447 аминокислоты. В геноме человека число генов, кодирующие белки, всего в 2 раза больше генов в геноме червя, мушки, растения. В целом, на долю генов, кодирующих белки, приходится 2% генома; на области кодирующие РНК – около 20% генома, повторяющиеся последовательности занимают более 50% генома. Идентифицированы гены всех 320 часто встречающихся и 170 редких наследственных заболеваний, 30 рецессивных и более 100 доминантных онкогенов. Выделено 1400 генов, вовлеченных в развитие наследственных заболеваний.

Результаты выполнения программы “Геном человека” помогут науке и медицине начать лечить заболевания, контролируемые дефектными («больными») генами; решить проблему лекарственной непереносимости; создать генетическую энциклопедию, которая позволит понять биологические явления, связанные не только с человеком, но и наблюдающиеся у микроорганизмов, растений, животных.

Однако изучение генома каждого человека при массовых исследованиях таит опасность использования данных банка не по назначению и особенно в дискриминационных целях (увольнение с работы, нанесение морального ущерба и т.п.). Поэтому необходима разработка особых правовых норм по сохранению и неразглашению индивидуальных генетических данных.

Геномный уровень организации – это эволюционно сложившаяся структура, которая характеризуется большей стабильностью по сравнению с геномным и хромосомным уровнями. Система генов, сбалансированных по дозам и объединенных функциональными взаимосвязями, обеспечивает формирование фенотипа целостного организма. Однако фенотип организма нельзя рассматривать как простую совокупность признаков и свойств, поскольку он формируется на протяжении всего индивидуального развития. Рекомбинация генов в генотипах особей обуславливает их генетическое разнообразие. Мутационные изменения, которые реализуются на геномном уровне реализации наслед-

ственного материала, являются основной причиной ускорения темпов эволюционного процесса различных организмов на Земле.

## 7.6. ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

Хромосомная теория наследственности указывает на ведущую роль ядра в наследственности, но вместе с тем она не исключает существования внехромосомных (внеядерных) форм наследственности, которые могут определяться теми или иными саморазмножающимися компонентами клетки. Такие формы наследственности, естественно, не могут подчиняться законам, установленным Г. Менделем.

*Наследственность, при которой материальной основой наследования являются элементы цитоплазмы, получила название нехромосомной или цитоплазматической.* Поскольку у животных и растений цитоплазмой богата яйцеклетка, а не сперматозоид, цитоплазматическое наследование, в отличие от хромосомного, должно осуществляться по материнской линии. Основоположниками цитоплазматической наследственности были немецкие генетики Э. Баур и К. Корренс (1908), впервые описавшие ее на примере наследования признака пестрых листьев у ночной красавицы.

Наследственные факторы, локализованные в цитоплазме и ее оргanelлах, обозначаются термином *плазматип* или *плазмон*. Единица цитоплазматической наследственности, соответствующая гену хромосомной наследственности, называется *плазмогеном*.

Установлено, что собственную ДНК имеют пластиды (пластидная ДНК), митохондрии (митохондриальная ДНК) и некоторые другие органеллы. Эти цитоплазматические структуры способны к ауторепродукции. С ними связаны механизмы передачи цитоплазматической наследственности.

Пластиды – саморазмножающиеся органеллы, которые наследуются потомками при половом размножении через цитоплазму яйцеклеток. Поэтому особенности пластид наследуются только от материнского растения.

В митохондриях дрожжевых клеток обнаружены гены дыхательных ферментов. Показано, что эти гены расположены в кольцевой молекуле ДНК.

В бактериальных клетках выделяют три типа плазмид: содержащих половой фактор F, фактор R и фактор Col – колициногенный.

Бактерии обладающие половым фактором F, являются мужскими. Во время конъюгации они образуют протоплазматический мостик, по которому фактор F переходит в женскую особь, которая впослед-

ствии становится мужской.

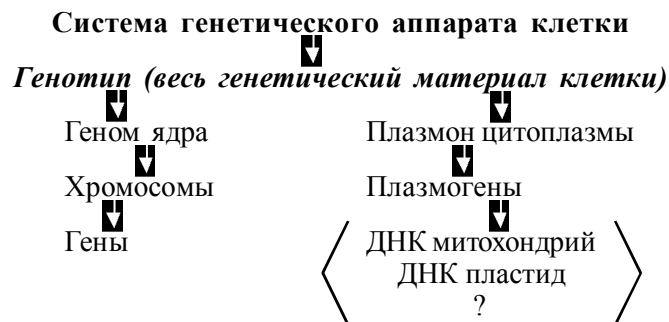
С фактором R связана устойчивость ряда патогенных видов бактерий к ряду антибиотиков. Плазмида с фактором R может перемещаться при конъюгации из одной молекулы в другую и играть существенную роль в изменении наследственных свойств бактерий.

Плазмиды с фактором Col имеют гены, кодирующие особые белки – колицины. Последние убивают бактерии того же вида, но не содержащих этих плазмид.

Материальным субстратом цитоплазматической наследственности выступают гены ДНК плазмид, митохондрий и какие-то пока не установленные факторы.

## 7.7. СИСТЕМА ГЕНЕТИЧЕСКОГО АППАРАТА КЛЕТКИ

Система генетического аппарата клетки включает генотип ядра и плазмотип (плазмон) цитоплазмы. Генетический аппарат клетки дискретен. В генотипе ядра он представлен хромосомами и генами, входящими в состав хромосом, в плазмотипе цитоплазмы – плазмогенами, которые являются фрагментами плазмидной и митохондриальной ДНК, а также пока неизвестными факторами.



## Глава VIII. ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ ПРИЗНАКОВ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ГЕНОТИПА В ФЕНОТИП

Наследование – это способ передачи наследственной информации из поколения в поколение через гаметы при половом размножении и соматические клетки при бесполом.

В зависимости от того, признак контролируется одним или несколькими генами, различают два основных типа наследования: моноген-

ное и полигенное. Поскольку гены могут быть локализованы в аутосомах или половых хромосомах, различают два основных варианта наследования – аутосомное и сцепленное с X- или Y-хромосомами. Наконец, по характеру проявления гена, наследование может идти по доминантному или рецессивному пути. Сцепленное с полом наследование и сцепленное наследование нами рассмотрено в §§7.1 и 7.2.

### 8.1. МОНОГЕННОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

При моногенном наследовании наследуемый признак контролируется только одним геном. Основные закономерности моногенного наследования были открыты Г.Менделем благодаря разработанному им гибринологическому методу, суть которого определяется следующими положениями:

1. Проводится анализ наследования отдельных пар признаков в потомстве скрещиваемых двух организмов одного вида, отличающихся по одной, двум и трем парам контрастных альтернативных признаков. В каждом поколении проводится учет отдельно по каждой паре альтернативных признаков без учета других различий между скрещиваемыми организмами.

2. Использование количественного учета гибридных организмов, различающихся по отдельным парам альтернативных признаков в ряду последовательных поколений.

3. Применение индивидуального анализа потомства от каждого гибридного организма.

Скрещивание, при котором родительские особи анализируются по одной паре альтернативных признаков, получило название моногибридного, по двум – дигибридного, по нескольким – полигибридного.

При написании схемы скрещивания принято на первом месте ставить женский организм, на втором – мужской. Скрещивание обозначают знаком умножения (x). Родительские особи записываются в первой строчке и обозначаются буквой «Р» (лат. *parens, parentis* – родитель). Гаметы, которые образуют родители, записываются во второй строчке, а образующееся потомство – в третьей. Его называют гибридами и обозначают буквой «F» (лат. *filia* – дочь) с цифровым индексом, соответствующим порядковому номеру гибридного поколения. У гибрида  $F_1$  из пары альтернативных признаков развивается только один, второй признак не проявляется. В этом и заключается суть первого правила Менделя, которое можно сформулировать следующим образом: *при скрещивании гомозиготных особей, отличающихся друг от друга по одной паре альтернативных признаков, все гибриды первого поколения единообразны как по генотипу, так и по*

фенотипу. Первый закон получил название правила единообразия гибридов 1-го поколения или правила доминирования (рис. 8.1.а).

На основании изучения гибридов 2-го поколения Менделем был сформулирован второй закон, который можно сформулировать следующим образом: *при скрещивании двух гетерозиготных особей (т.е. гибридов), анализируемых по одной альтернативной паре признаков, в потомстве ожидается расщепление по фенотипу в отношении 3:1 и по генотипу 1:2:1*. Этот закон назван правилом расщепления (рис. 8.1.б).

Для объяснения результатов 2-го закона Менделя У. Бэтсон в 1902г. выдвинул положение, вошедшее в генетику под названием *гипотезы "чистоты гамет"*, которую можно сформулировать следующим образом: *гены в гаметах у гибридов не гибридные, а чисты*. Гипотеза "чистоты гамет", как и закон Менделя, служит классической иллюстрацией философских категорий «причина и следствие». Причина не смешивания генов у гетерозигот кроется в том, что они находятся в локусах разных (хотя и гомологичных) хромосом, которые вследствие мейоза попадают в разные гаметы.

Для выяснения генотипа особи с доминантным признаком, проводят так называемое анализирующее скрещивание, для чего неизвес-

тная особь скрещивается с рецессивной по данному признаку формой. Если все потомство окажется однородным, анализируемая особь гомозиготна по доминантной аллели, если же произошло расщепление 1:1 – гетерозиготна.

В моногибридных скрещиваниях было выяснено, что целый ряд признаков обнаруживает расщепление в потомстве гибрида  $F_2$  по фенотипу в отношении 3:1. Для дигибридного скрещивания Мендель взял гомозиготные организмы, различающиеся одновременно по двум парам признаков. Гибриды первого поколения оказались единообразными по обоим доминантным признакам, а при анализе наследования признаков во втором поколении ( $F_2$ ) оказалось, что наблюдается независимое (свободное) комбинирование разных пар признаков. Этот вывод получил название третьего закона Менделя, которое можно сформулировать следующим образом: *при скрещивании гомозиготных особей, отличающихся двумя (или более) парами альтернативных признаков, во втором поколении отмечается независимое комбинирование пар признаков в сочетаниях, не свойственных родительским и прародительским особям*. Для облегчения расчета сочетаний разных типов гамет английский генетик Р. Пеннет в 1906г. предложил производить запись в виде решетки, которая вошла в литературу под названием решетки Пеннета. В целях сокращения записи сходные фенотипы иногда обозначают *фенотипическим радикалом* – это доминантные гены генотипа организма, которые определяют его фенотип. Для третьего закона он будет 9A-B- : 3A-вв : 3aaB- : 1aавв.

Анализ наследования одной пары признаков в моногибридном скрещивании дает расщепление в  $F_2$  по фенотипу для каждой пары альтернативных признаков 3:1, которое обеспечивается расхождением гомологичных хромосом в мейозе. При полигибридном скрещивании поведение разных пар альтернативных признаков в расщеплении по фенотипу в  $F_2$  выражается формулой  $(3 + 1)^n$ , где  $n$  – число пар альтернативных признаков.

Как и всякие законы природы, законы Менделя могут проявляться лишь при определенных условиях, которые сводятся к следующим положениям.

1. Равновероятное образование гибридами всех сортов гамет на основе случайного расхождения негомологичных хромосом в мейозе при моно, ди- и полигибридном скрещивании.

2. Равновероятность всех возможных сочетаний гамет при оплодотворении.

3. Равная жизнеспособность зигот всех генотипов.

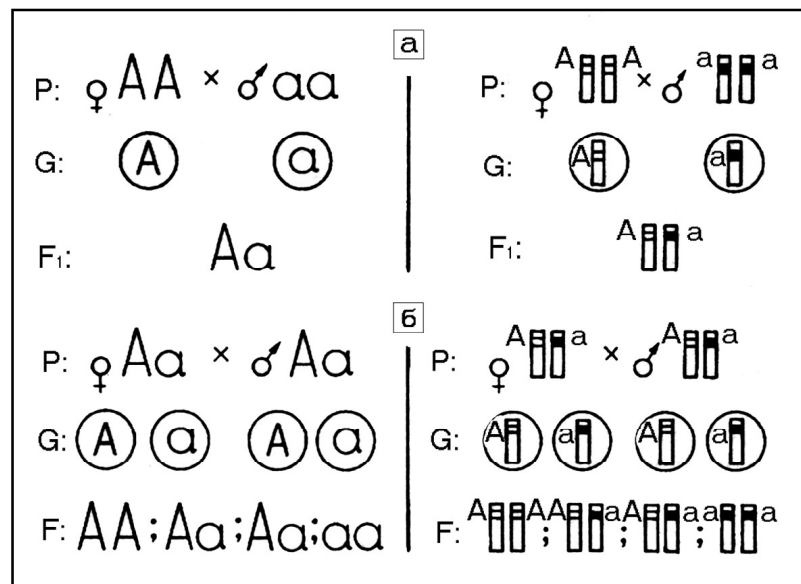


Рис. 8.1. Схема скрещивания и цитологические основы первого (а) и второго (б) законов Менделя.



4. Полное проявление признака независимо от условий развития организма.

5. Нахождение учитываемых генов в негомологичных хромосомах при ди- и полигибридном скрещивании.

6. Наличие полного доминирования и полной пенетрантности доминантного гена в паре аллельных генов, а также отсутствие неаллельных взаимодействий.

Известны уже тысячи разнообразных биологических признаков и свойств, наследование которых подчиняется законам Менделя. Это такие признаки, как цвет глаз, волос, форма носа, губ, зубов, подбородка, форма пальцев, ушной раковины и т.д. Многие наследственные заболевания также наследуются по законам Менделя. Это ахондроплазия, альбинизм, фиброз поджелудочной железы, синдактилия, глаукома, гемофилия и другие. Важнейшей задачей медицинской генетики является точное знание и описание менделирующих признаков человека. Американский генетик В. Маккьюсик в 1970 г. опубликовал каталог наследственных признаков человека, который пополняется с каждым годом. Так, если в 1958 г. было известно всего 412, то в 1978 г. – 2511, а в 1994 г. – 6678 менделирующих признаков человека.

## 8.2. ПОЛИГЕННОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Рассмотренные до сих пор типы взаимодействия генов относились к альтернативным признакам. Однако такие свойства организмов, как рост, масса, длина тела, степень пигментации и т.д. нельзя разложить на фенотипические классы. Их обычно называют количественными. Каждый из таких признаков формируется обычно под влиянием сразу нескольких эквивалентных генов или полигенов. Это явление получило название полигенного наследования или полимерии, а гены называют полимерными. Все полимерные гены оказывают однозначное действие на развитие признака. Именно с полимерией связана передача от поколения к поколению количественных признаков. Например, у овса, пшеницы окраска зерен определяется несколькими полимерными генами. *Степень развития признака зависит от количества доминантных полимерных генов, т.е. от дозы гена.*

Рост человека определяется взаимодействием тремя парами аллельных генов по принципу кумулятивной полимерии:  $A_1, A_2, A_3$ . Индивидуумы с генотипом  $a_1a_2a_3a_3a_3$  имеют самый низкий рост (150 см), а с генотипом  $A_1A_1A_2A_2A_3A_3$  – самый высокий (180 см). Рост у тригетерозигот будет зависеть от количества доминантных генов в

их генотипе.

В геноме человека имеется четыре доминантных гена  $P_1, P_2, P_3, P_4$ , которые представлены в двойной дозе, отвечающие за интенсивность окраски кожных покровов, зависящую от уровня отложения в клетках пигмента меланина. Наличие в генотипе восьми доминантных аллелей в системе полигенов обуславливает максимальную пигментацию кожи, наблюдаемую у африканских негров ( $P_1P_1P_2P_2P_3P_3P_4P_4$ ). Полное отсутствие доминантных аллелей у рецессивных гомозигот ( $p_1p_1p_2p_2p_3p_3p_4p_4$ ) проявляется в виде минимальной пигментации у европеоидов. Пигментация кожи у мулатов зависит от количества доминантных генов в их генотипе.

Полимерное взаимодействие генов лежит в основе определения главным образом количественных признаков (масса организма, его рост, возможно, интеллект).

Для полигенного наследования характерно, что:

- изменчивость количественных признаков зависит от числа доминантных аллелей полимерных генов у отдельных особей;
- мерой изменчивости признаков является амплитуда варьирования признака;
- пределы колебания степени выраженности количественного признака находятся под генным контролем;
- амплитуда колебаний степени выраженности количественного признака тем значительней, чем больше полигенов находится в генотипе особи.

## 8.3. ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ФЕНОТИПА

В процессе индивидуального развития организма складывается его фенотип. Он соответствует типу структурно-функциональной организации, который свойственен данному биологическому виду. *Фенотип – это совокупность всех признаков организма, развивающихся в результате экспрессии взаимодействующих генов ядра и плазмогенов цитоплазмы в конкретных условиях среды.* Фенотип развивается в соответствии с наследственной информацией, которая содержится в генотипе. При этом, отдельные гены обуславливают лишь возможность развития признаков. Проявление их зависит от генетических факторов, влияния внешней среды и индивидуального развития, т.е. формирование фенотипа имеет мультифакториальный принцип и представляет собой единство генетических и средовых факторов.

К генетическим факторам, влияющим на формирование феноти-

па, относятся взаимодействие генов из одной (доминирование, рецессивность, неполное доминирование, кодоминирование, сверхдоминирование) и разных (эпистаз доминантный и рецессивный, гипостаз, комплементарность, полимерия аллельных пар) аллелей, множественные аллели, плейотропное действие гена, доза гена.

*Доминирование* – это такое взаимодействие аллельных генов, при котором проявление доминантного аллеля (А) не зависит от присутствия в генотипе другого аллеля (а), и гетерозиготы (Аа) фенотипически не отличаются от гомозигот по этому аллелю. Этот аллель выступает как доминантный в данном гетерозиготном генотипе. Примером может служить наследование кареглазости (В) и голубоглазости (в). Гетерозиготы (Вв) фенотипически имеют карие глаза, а ген голубоглазости называют рецессивным.

*Неполное доминирование* проявляется в том случае, когда рецессивная аллель полностью не подавлена. Для ряда признаков у животных и человека характерно промежуточное наследование или неполное доминирование. При неполном проявлении гена гетерозиготный по данной аллельной паре гибрид не воспроизводит полностью ни одного из родительских признаков. Выражение признака оказывается промежуточным, с большим или меньшим отклонением к доминантному или рецессивному состоянию. Примером неполного доминирования у человека может быть наследование анофтальмии (аа) и нормального развития глаз (АА), у гетерозигот (Аа) глазные яблоки уменьшены, а также наследование серповидноклеточной анемии, акатазии (отсутствие каталазы в крови) и др.

*Сверхдоминирование* – более высокий уровень развития признаков (фенотипов) у гетерозигот (Аа) по сравнению с гомозиготными комбинациями аллелей АА и аа, что обусловлено их повышенной приспособленностью. Пример сверхдоминирования – серповидноклеточная анемия. У гетерозигот наблюдается невосприимчивость к малярии.

Аллели одного гена в гетерозиготном состоянии могут проявляться обе одновременно. Это явление получило название *кодоминирования*. Например, каждый из аллелей кодирует синтез определенного белка, что можно выявить биохимически. Этот метод нашел применение в медико-генетических консультациях для выявления гетерозиготных носителей генов, обуславливающих наследственные болезни обмена веществ. По принципу кодоминирования наследуется IV группа крови по системе АВ0. Гены  $I^A$  и  $I^B$  по отдельности детерминируют образование II и III групп крови.

Значительные отклонения от численных отношений фенотипичес-

ких классов при расщеплении могут возникать вследствие взаимодействия между собой неаллельных пар генов. Взаимодействие неаллельных генов может проявляться в виде комплементарности, эпистаза (доминантного и рецессивного), а также полимерии аллельных пар (см. §8.2.).

*Комплементарными*, или дополнительными, называют такие доминантные гены, которые при совместном нахождении в генотипе (А\_В\_) обуславливают развитие нового признака по сравнению с действием каждого гена в отдельности (А\_вв или ааВ\_). По принципу комплементарности наследуется форма гребня у петуха: простой (аавв), гороховидный (А\_вв), ореховидный (А\_В\_) и розовидный (ааВ\_); желтая и белая окраска коконов у шелкопряда, нормальный слух и глухота у человека. При комплементарности нередко отмечается развитие у гибридов признаков, не свойственных исходным формам.

Существует взаимодействие неаллельных генов, при котором один ген из одного аллеля подавляет действие другого из другого аллеля:  $A > B$ ,  $C > D$ ,  $c > d$  и т.д. Такое явление получило название *эпистаза*, причем ген, подавляющий проявление другого, называется эпистатическим, а ген, проявление которого подавляется – гипостатическим. Эпистатические гены называют еще генами-супрессорами. Эпистаз принято делить на два типа: доминантный и рецессивный.

Под *доминантным эпистазом* понимают подавление одним доминантным геном действия другого гена. У лошадей вороная масть обусловлена доминантным геном В, рыжая – аллелем в. Ген С, принадлежащий к другой паре аллелей, вызывает раннее поседением волос, вследствие чего масть лошади оказывается серой независимо от того, присутствует ли у нее ген В или в, ибо эти гены гипостатичны по отношению к гену С. В  $F_2$  наблюдается расщепление 12 серых: 3 вороных : 1 рыжая вместо 9:3:3:1.

Под *рецессивным эпистазом* понимают такой тип взаимодействия, когда рецессивный аллель одного гена, будучи в гомозиготном состоянии, не дает возможности проявиться доминантному или рецессивному аллелю другого гена:  $aa > B$  или  $aa > vv$ . Например, при скрещивании черных кроликов (ААвв) с белыми (ааВВ) все гибриды (АаВв) имеют окраску агуты, а в  $F_2$  наблюдается 9 крольчат агуты (А\_В\_), 3 черных (А\_вв) и 4 белых (ааВ\_ и аавв). Такое расщепление объясняется эпистазом типа  $aa > B$  и  $aa > vv$  (ген а в гомозиготном состоянии блокирует образование пигмента и препятствует проявлению гена В- распределителя пигмента и гена черной окраски в). Рецессивный эпистаз может быть рассмотрен на примере «бомбей-

ского феномена» у человека. У организмов-носителей доминантного аллеля группы крови по системе АВ0 ( $I^A$  или  $I^B$ ) фенотипически эти аллели не проявляются, и формируется первая группа крови. Отсутствие фенотипического проявления доминантных аллелей гена группы крови I связывают с гомозиготностью организмов по рецессивному аллелю гена «бомбейского феномена» H (hh). У гомозиготной особи по этому аллелю нарушается процесс формирования антигенов на поверхности эритроцитов. В браке дигетерозигот по генам H и I ( $Hh I^A I^B$ ) 25% потомства будет иметь фенотипически первую группу крови в связи с их гомозиготностью по рецессивному аллелю гена H(hh).

Таким образом, рассмотренные типы взаимодействия неаллельных генов (эпистаз, комплементарность) видоизменяют классическую формулу расщепления по фенотипу, но это является не следствием нарушения генетического механизма расщепления, а результатом взаимодействия генов между собой.

При изложении материала мы исходили из положения, что один и тот же локус гомологичных хромосом может быть представлен двумя аллелями: A, a B и b и т.д. На самом же деле один и тот же ген может изменяться в несколько состояний, т.е. ген a может мутировать в состояние  $a^1, a^2, a^3 \dots a^n$ . Ряд состояний одного и того же гена называют серией множественных аллелей, а само явление – множественным аллелизмом. У норки существует серия множественных аллелей по окраске шерсти: коричневая, платиновая и белая. У дрозофилы описана серия множественных аллелей цвета глаз (красные, желтые, оранжевые, белые). У человека известна серия аллелей  $I^O, I^A, I^B$ , которая определяет полиморфизм по группам крови. Наличие групп крови было установлено К. Ландштейнером в 1900 году. Ученый обнаружил, что в определенных случаях, при переносе эритроцитов одного человека в сыворотку другого, наблюдается склеивание этих клеток. При переливании крови это явление может привести к смерти. Было установлено наличие в эритроцитах двух антигенов A и B, а в сыворотке – двух агглютинирующих антител ( $\alpha$  и  $\beta$ ). Популяция человека оказалась разбитой по свойствам крови на четыре группы (табл. 8.1): группа A (наличие антигена A и антител  $\beta$ ), группа B (наличие антигена B и антител  $\alpha$ ), группа AB (оба антигена и нет антител) и группа O (отсутствие обоих антигенов и наличие антител  $\alpha$  и  $\beta$ ). Группа AB всегда гетерозиготна, имеет генотип  $I^A I^B$ . Группа A образована из гомозигот  $I^A I^A$  или гетерозигот  $I^A I^O$ . Группа B представлена гомозиготами  $I^B I^B$  и гетерозиготами  $I^B I^O$ . Группа O всегда гомозиготна по рецессивным аллелям –  $I^O I^O$ . По принципу множественного аллелизма у человека наследуются группы крови по

системе АВ0. Множественные аллели представляют собой сублокусы A, B, C, D, D/DR системы гистосовместимости HLA, расположенной в VI паре хромосом (рис. 15.1).

Таблица 8.1. Группы крови человека по системе АВ0

Группа крови	Ген	Генотип	Агглютиногены	Агглютинины
I	$I^O$	$I^O I^O$	-	$\alpha, \beta$
II	$I^A$	$I^A I^A, I^A I^O$	A	$\beta$
III	$I^B$	$I^B I^B, I^B I^O$	B	$\alpha$
IV	$I^A, I^B$	$I^A I^B$	A, B	-

*Зависимость нескольких признаков от одного гена носит название плейотропного действия гена* (греч. pleison – полный, tropos – способ), т.е. множественного эффекта одного гена. Плейотропное действие гена может быть первичным и вторичным. При *первичной плейотропии* ген одновременно проявляет свое множественное действие. Так, например, синдром Марфана обусловлен действием одного гена (рис. 8.2). В состав этого синдрома входят такие признаки: высокий рост за счет длинных конечностей, тонкие пальцы (арахнодактилия), подвывих хрусталика, порок сердца, высокий уровень катехоламинов в крови. Другим примером плейотропного гена у человека может служить серповидноклеточная анемия. Мутация

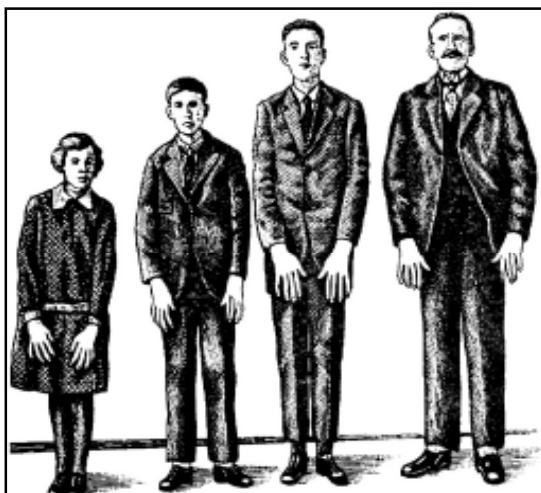


Рис. 8.2. Арахнодактилия при синдроме Марфана (по E. Verschuer).

нормального аллеля ведет к изменению молекулярной структуры белка гемоглобина, эритроциты теряют способность к транспорту кислорода и приобретают серповидную форму вместо округлой. Гомозиготы по гену серповидноклеточности гибнут при рождении, гетерозиготы живут и обладают устойчивостью против малярийного плазмодия. Доминантная мутация у человека укороченных пальцев (брахидактилия) в гомозиготном состоянии приводит к гибели эмбриона на ранних стадиях развития. При болезни Хартнепа мутация гена приводит к нарушению всасывания аминокислоты триптофана в кишечнике и его реабсорбции в почечных канальцах, что приводит к одновременному поражению пищеварительной и выделительной систем. При *вторичной плейотропии* имеется одно первичное фенотипическое проявление гена, которое обуславливает проявление вторичных признаков. В частности, аномальный гемоглобин s в гомозиготном состоянии фенотипически первично проявляется в виде серповидноклеточной анемии, которая приводит ко вторичным фенотипическим проявлениям в виде невосприимчивости к малярии, анемии, гепатолиенальному синдрому, поражению сердца и мозга.

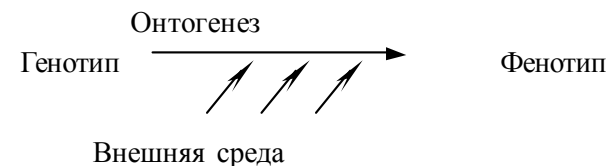
Действие гена в генотипе зависит от его *дозы*. В норме каждый признак контролируется двумя аллельными генами, которые могут быть гомоаллельными (доза 2) или гетероаллельными (доза 1). В некоторых случаях доза гена может быть больше 2 (при трисомиях) или единица (при моносомиях). Доза гена в онтогенезе необходима для нормального развития. Например у женщин, инактивация одной из X-хромосом отмечается после 16 суток внутриутробного развития.

Дополнительные сложности в определении варианта наследования вносят *генокопии* – случай, когда одно и то же состояние признака развивается под контролем разных генов. Например, фенилкетонурия возникает при дефиците не только фенилаланингидроксилазы, но и при дефиците дегидроптеридинредуктазы и, возможно, дегидрофолатредуктазы.

#### 8.4. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ СРЕДЫ НА РЕАЛИЗАЦИЮ ГЕНОТИПА В ФЕНОТИП

Все живые организмы характеризуются приспособленностью к различным факторам среды, среди которых есть такие, которые действуют на организм на протяжении многих геологических эпох (сила тяготения, смена дня и ночи, магнитное поле и т.д.), и такие, которые действуют только короткое время и строго локально (недостаток пищи, охлаждение, перегревание, шум и т.д.). Поэтому у человека в ходе исторического развития выработался высокий уровень адаптации к

окружающей среде, благодаря тому, что гены определяют не только конечный признак, но и пределы вариации признаков в зависимости от определенных факторов внешней среды. Этим достигается меньшая зависимость организма от окружающей среды, но повышается сложность генетического аппарата и сложность контроля развития признаков. Для того, чтобы признак развился, т.е. генотип реализовался в фенотипе, необходимы соответствующие условия среды, что можно проиллюстрировать схемой:



Проявление действия гена имеет определенные характеристики, поскольку один и тот же ген у разных организмов может проявлять свой эффект различным образом. Это обусловлено генотипом организма и условиями внешней среды, при которых протекает его онтогенез.

*Степень выраженности признака в зависимости от фенотипического проявления гена называется экспрессивностью.* Примером может служить полидактилия разной степени выраженности.

*Пенетрантность – явление, при котором один и тот же признак, контролируемый одним и тем же геном, может проявляться у одних и не проявляться у других особей родственной группы.* Пенетрантность измеряется процентом особей, имеющих мутантный фенотип, в популяции, состоящей из организмов, гомозиготных по данному гену. При полной пенетрантности (100%) ген проявляется у каждой особи, при неполной – только у части особей (например, у 30-40% особей). Примеры пенетрантности у человека: коломбо (дефект оболочек глаза) наследуется по доминантному типу с пенетрантностью около 50%; аналогично наследуется амиотрофический боковой склероз, отосклероз, ангиоматоз сетчатки. Синдром голубых склер (тонкая голубая наружная оболочка глаза, которая сочетается с отосклерозом, глухотой, хрупкостью костей с частыми переломами) дает 100% пенетрантности в отношении голубизны склер, хрупкость же костей отмечается в 63% и глухота у 60%. Все три симптома выявляются только у 44% лиц.

Понятия «экспрессивность» и «пенетрантность» относятся прежде всего к аутосомно-доминантным генам и признакам. Аутосомно-

рецессивные признаки проявляются только у гомозигот чаще всего с полной пенетрантностью и высокой экспрессивностью. Экспрессивность и пенетрантность обусловлены взаимодействием генов в генотипе и различной реакцией последнего на факторы внешней среды.

Формирование признака в фенотипе не всегда определяется наличием в генотипе определенного аллеля. В некоторых случаях признак может формироваться только в результате особого сочетания внешних факторов. *Изменения фенотипа, сходные с изменениями генетической природы, но вызываемые факторами внешней среды, называют фенотипиями.* Так, рахит у ребенка, связанный с гипо- или авитаминозом Д, сходен с наследственным заболеванием витамин - Д – резистентным рахитом. Катаракта глаза у ребенка, развившаяся вследствие того, что его мать во время беременности перенесла коревую краснуху, фенотипически сходна с катарактой глаза как наследственным заболеванием.

Кроме генетических факторов на формирование фенотипа оказывают влияние внешняя среда и индивидуальное развитие. Так, дальновзоркость имеет наследственную предрасположенность. За счет аккомодации хрусталика глаза на определенном этапе онтогенеза происходит коррекция зрения. С возрастом аккомодация нарушается и проявляется дальновзоркость. Изменение аккомодации может быть обусловлено и внешними факторами, в частности, особенностями трудовой деятельности, связанной с перенапряжением зрения.

Можно констатировать, что формирование фенотипа определяется многими причинами, т.е. мультифакториально. Мультифакториальный принцип формирования фенотипа является выражением диалектического единства генетических и средовых факторов в развитии.

## Глава IX. ИЗМЕНЧИВОСТЬ ОРГАНИЗМОВ

Генетика изучает не только явления наследственности, но и явления изменчивости. *Изменчивость – свойство живого изменяться, выражающееся в способности приобретать новые признаки или утрачивать прежние.* Причины изменчивости могут быть разные: разнообразие генотипов; разнообразие условий среды, определяющих разнообразие в проявлении признаков у организмов с одинаковыми генотипами. Изменчивость обеспечивает разнообразие признаков и свойств у особей и групп особей любой степени родства.

Различают два типа изменчивости: генотипическую и фенотипическую.

Генотипическая (наследственная) изменчивость бывает комбинативной и мутационной. Фенотипическая (ненаследственная) изменчивость обеспечивает изменения в фенотипе и бывает модификационной и онтогенетической (возрастной).

### 9.1. ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

*Фенотипической называется изменчивость, отражающая изменения фенотипа под действием условий внешней среды, не затрагивающих генотип, хотя степень ее выраженности определяется генотипом.*

#### 9.1.1. МОДИФИКАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

*Фенотипические различия организмов, вызываемые внешними факторами, называются модификациями.* Выяснить соотносительную роль и характер взаимодействия генотипа и среды в становлении фенотипа особи можно только исследовав модификации, возникающие под воздействием различных факторов среды. Примерами модификаций у человека являются: появление загара под действием ультрафиолетовых лучей, изменение массы тела вследствие нарушения пищевого рациона и режима питания, фенотипические проявления гипо- и авитаминозов и т.д. Модификации представляют однозначные реакции организма на воздействие среды: одно и то же воздействие вызывает одинаковую и вполне определенную модификацию у всех подвергающихся ему генотипически сходных особей. В этом – одно из главных отличий модификаций от мутаций, которые, как правило, лишены направленности, ибо каждый мутаген может вызывать разные мутации, а разные мутагены могут быть причиной одинаковых мутаций. Такая однозначность модификаций прослеживается во всем органическом мире от самых примитивных до высокоорганизованных организмов и человека. К числу самых обычных модификаций у млекопитающих и человека принадлежат фенотипические изменения, связанные с питанием. При изучении модификаций было установлено, что степень их выраженности, как правило, пропорциональна силе и продолжительности действия на организм вызывающего модификацию фактора. Закономерность эта коренным образом отличает модификации от мутаций, особенно от генных, т.к. степень изменения фенотипа при генной мутации не зависит от продолжительности и интенсивности вызвавшего ее фактора.

Любой признак живого организма является результатом взаимодействия наследственности и среды. Однако вариации в проявлении гена не могут быть беспредельными. Они ограничиваются возмож-

ностями материального субстрата наследственных структур, которые находятся в определенных границах, т.е. наследственно обусловленной нормой реакции организма. Таким образом, *норма реакции – это пределы модификационной изменчивости признака*. У человека можно проследить всю гамму переходов от признаков, полностью определяемых генотипом (группы крови, цвет радужной оболочки глаз), до признаков, на которые факторы среды накладывают заметный отпечаток, например, рост человека и, наконец, до признаков, сильно зависящих от условий внешней среды (масса тела, степень развития мышц).

Модификации в отличие от мутаций не передаются по наследству. Тем не менее в биологии долгое время признавался ошибочный тезис Ж.Б.Ламарка о наследовании приобретенных признаков. Первый серьезный удар по этим представлениям нанес в конце XIX века А.Вейсман, показав абсурдность мнения о наследовании соматических изменений, вызываемых упражнением или неупражнением органов и прямыми воздействиями окружающей среды. А.Вейсман отсекал белым мышам хвосты на протяжении 22 поколений, но и в 23-ем поколении мыши рождались с хвостами.

### 9.1.2. ОНТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

В процессе индивидуального развития наблюдаются закономерные изменения морфологических, физиологических, биохимических и других особенностей организма. Время и порядок появления этих изменений в онтогенезе строго определяется генотипом. *Изменчивость, отражающая реализацию закономерных изменений в ходе индивидуального развития организма или его клеток, называется онтогенетической*. Примеры возрастной изменчивости можно привести из личного опыта, вспомнив, как закономерно и постепенно происходит физическое и умственное развитие человека. Онтогенетическая изменчивость отличается от генотипической тем, что организмы несмотря на возрастные различия, сохраняют одинаковый генотип, т.е. она является ненаследственной или фенотипической. Из множества механизмов возникновения онтогенетической изменчивости, основными являются следующие: разная активность генов, различная активность желез внутренней секреции и различное соотношение процессов роста и дифференцировки в разные возрастные периоды. Примерами онтогенетической изменчивости являются: появление молочных зубов, смена их на постоянные, а затем выпадение в старости; появление вторичных половых признаков в период полового созревания; седые волосы, потеря эластичности кожи, атрофия

нижней челюсти, повышенная ломкость костей в старости и т.д.

Онтогенетическая изменчивость играет определенную роль в проявлении наследственных болезней человека. Ряд болезней и пороков развития (полидактилия, синдактилия, ахондродисплазия, амаврогическая идиотия и др.) возникают в эмбриональном периоде. Другие болезни проявляются в постнатальном периоде, чаще в детском, но нередко в зрелом и даже пожилом возрасте. Семейная атаксия Фридрейха проявляется у детей 6-12 лет, мозжечковая атаксия обнаруживается у молодых людей 20-30 лет, алкаптонурия – в возрасте 30 лет, поздно развивающийся сахарный диабет – после 40 лет, подагра – только у мужчин и после 40 лет.

Для проведения своевременного и эффективного лечения и профилактики наследственных заболеваний необходимо знать механизмы проявления онтогенетической изменчивости в индивидуальном развитии и ее роль в проявлении наследственных признаков у человека. Так, фенилкетонурия, тяжелейшее заболевание, связанное с нарушением аминокислотного обмена, проявляется сразу после рождения. Если не провести необходимое лечение в течение первых лет жизни, у ребенка развиваются необратимые изменения в центральной нервной системе. После наступления полового созревания организм самостоятельно справляется с заболеванием.

## 9.2. ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

*Изменчивость организма, обусловленная изменением генетического материала клетки или его комбинацией в генотипе, называется генотипической*. Она представлена двумя видами – комбинативной и мутационной.

### 9.2.1. КОМБИНАТИВНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

*Изменчивость, обусловленная только образованием новых комбинаций аллелей вследствие кроссинговера в мейозе и рекомбинации генов, называется комбинативной*. Комбинация генов при наличии взаимодействия между ними может привести к появлению новых признаков или к новому их сочетанию. Комбинативная изменчивость наследуется согласно правилам Менделя. На проявление признаков при комбинативной изменчивости оказывают влияние взаимодействие генов из одной и разных аллельных пар, множественные аллели, плейотропное действие гена, сцепление генов, пенетрантность и экспрессивность гена и т.д. Благодаря комбинативной изменчивости обеспечивается большое разнообразие наследования признаков у человека.

На проявление комбинативной изменчивости у человека будет оказывать влияние система браков. Все системы скрещивания могут быть разделены по своим генетическим последствиям на два основных типа: скрещивание между родственными (инбридинг) и между неродственными (аутбридинг) особями.

*Инбридинг* (англ. inbreeding – разведение в себе) – это скрещивание между родственными особями. Степень инбридинга зависит от степени родства скрещиваемых особей. Наиболее тесный инбридинг у человека – это браки братьев с сестрами или родителей с детьми. Несколько менее тесен инбридинг с дядьками или тетками. При более отдаленном родстве скрещивающихся особей инбридинг становится еще менее тесным. Первое важное генетическое следствие инбридинга состоит в повышении с каждым поколением гомозиготности потомков по всем независимо наследуемым генам. Второе важное генетическое следствие инбридинга заключается в разложении популяции на ряд генетически различных линий. Изменчивость инбридируемой популяции будет возрастать, тогда как изменчивость каждой выделяемой линии снижается. Инбридинг часто ведет к ослаблению и даже вырождению потомков. Это было подмечено человечеством еще в незапамятные времена и нашло свое отражение в существующих с древности законах, запрещающих кровосмешение, т.е. браки между ближайшими родственниками. У человека инбридинг, как правило, вреден. Родственные связи между родителями усиливают риск заболеваний и преждевременной смертности потомков.

*Скрещивание (или брак) между неродственными особями называется аутбридинг* (англ. outbreeding – неродственное разведение). Неродственными особями принято называть таких, у которых нет общих предков в ближайших 4-6 восходящих поколениях. Аутбридинг, как система брака, по своим генетическим последствиям прямо противоположен инбридингу. Аутбридинг повышает гетерозиготность потомков, объединяет в гибридах аллели, существовавшие у родителей порознь. Вредные рецессивные гены, находящиеся у родителей в гомозиготном состоянии, подавляются у гетерозиготных по ним потомков. Возрастает комбинация всех генов в генотипе гибридов, и, соответственно, широко будет проявляться комбинативная изменчивость.

## 9.2.2. МУТАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

*Изменчивость, при которой происходит скачкообразное, прерывистое изменение наследственного признака, называется му-*

*тационной.* Мутации – это внезапно возникающие стойкие изменения генетического аппарата, включающие переход генов из одного аллельного состояния в другое, изменение структуры гена, изменения числа и строения хромосом, генетических структур цитоплазмы. Мутации, идущие как бы случайно в разных направлениях, при их объединении обнаруживают общую закономерность. Термин «мутации» впервые был предложен Г. де Фризом в его труде «Мутационная теория» (1901-1903). Основные положения этой теории сводятся к следующим постулатам:

- 1) мутация возникает внезапно;
- 2) новые формы вполне устойчивы;
- 3) мутации являются качественными изменениями;
- 4) мутации могут быть как полезными, так и вредными;
- 5) одни и те же мутации могут возникать повторно.

Все мутации делят на группы. Классификация мутаций позволяет лучше их изучать и описывать. Ее строят на основании факторов, вызвавших мутацию и учета типа мутировавших клеток.

Таблица 9.1. **Классификация мутаций**

Классифицирующий фактор	Название мутаций
По мутировавшим клеткам	1. Генеративные 2. Соматические
По характеру изменения генотипа	1. Генные (точковые) 2. Хромосомные перестройки (дефишенсы и делеции; дупликации; инверсии) 3. Межхромосомные перестройки (транслокации) 4. Геномные мутации (полиплоидия, анеуплоидия) 5. Цитоплазматические мутации
По адаптивному значению	1. Полезные 2. Вредные (полулетальные и летальные) 3. Нейтральные
По причине, вызвавшей мутацию.	1. Спонтанные 2. Индуцированные.

Мутации, возникающие в половых клетках, получили название *генеративных*. Генеративные мутации, вызывающие изменения признаков и свойств организма, могут быть обнаружены, если гамета, несущая мутантный ген, участвует в образовании зиготы. Если мутация доминантна, то новый признак проявляется даже у гетерозиготной особи. Если мутация рецессивна, то она может проявиться только через несколько поколений при переходе в гомозиготное состояние. Генеративными доминантными мутациями у человека являются: появление пузырчатки кожи стоп, катаракты глаза, брахифалангии (короткопалость с недостаточностью фаланг). Примером генеративной рецессивной мутации у человека можно считать появление гемофилии в отдельных семьях.

Мутации, возникающие в геноме соматических клеток, получили название *соматических*. Соматические мутации передаются следующему поколению только при бесполом размножении. Соматические клетки могут мутировать во время эмбриогенеза. В этом случае последствия мутации определяются временем их возникновения: чем раньше в процессе эмбриогенеза мутирует клетка, тем большая часть тела будет иметь соответствующее фенотипическое проявление мутации. Примером соматических мутаций у человека является витилиго (светлые пятна на коже за счет депигментированных клеток и бесцветных волос). Исследование соматических мутаций в настоящее время приобретает важное значение для изучения причин возникновения рака у человека. Предполагают, что для злокачественных опухолей превращение нормальной клетки в раковую происходит по типу соматических мутаций.

Генные, или точковые мутации, – это цитологически невидимые изменения в структуре молекулы ДНК. Генные мутации могут быть как доминантными, так и рецессивными. Примером генной мутации у человека можно назвать витамин-Д-резистентный рахит, нарушение обмена аминокислоты фенилаланина и др. Молекулярные механизмы генных мутаций проявляются в изменении порядка нуклеотидных пар в молекуле нуклеиновой кислоты в отдельных сайтах. Сущность локальных внутригенных изменений может быть сведена к четырем типам нуклеотидных перестроек (рис. 9.1):

- а) замена пары нуклеотидов в молекуле ДНК;
- б) делеция (выпадение) одной пары или группы нуклеотидов в молекуле ДНК;
- в) вставка одной пары или группы пар нуклеотидов в молекуле ДНК;
- г) перестановка положения нуклеотидов внутри гена.

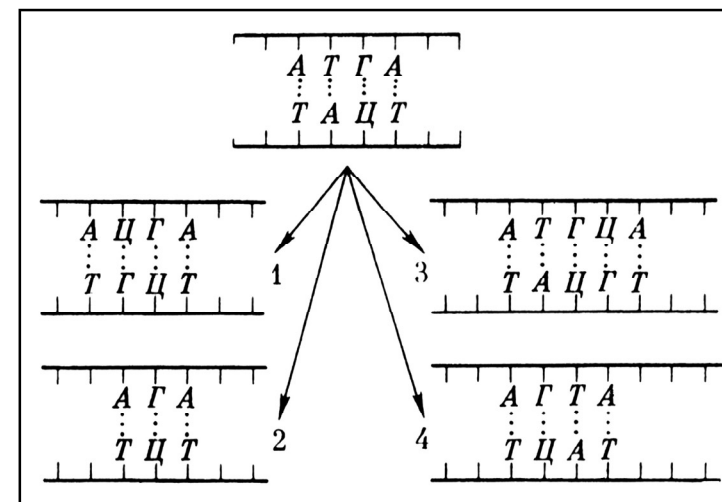


Рис. 9.1. Локальные внутригенные мутации:

1 - замена пары оснований в молекуле ДНК; 2 - делеция одной пары оснований; 3 - вставка одной пары оснований; 4 - перестановка положения пары нуклеотидов внутри гена (по Н.П. Дубинину).

При реализации эти изменения дают три класса генных мутаций: миссенс-мутации, нонсенс-мутации и мутации сдвига рамки считывания. Изменения в молекулярной структуре гена ведут к новым формам списывания с него генетической информации нужной для протекания биохимических процессов в клетке, в конечном итоге приводят к появлению новых свойств в клетке и в организме в целом.

Миссенс-мутации возникают при замене пары нуклеотидов внутри кодона. Возможна замена оснований пуринового на пуриновое или пиримидинового на пиримидиновое. При этом изменяется тот кодон, в котором произошла перестановка оснований (*транзиция*). При замене пуринового основания на пиримидиновое или пиримидинового на пуриновое наблюдается *трансверсия*. Миссенс-мутации обуславливают подставку в определенном месте в цепи полипептида одной "неверной" аминокислоты (аномальные гемоглобины). Физиологическая роль белка изменяется, что создает поле для действия естественного отбора. Это основной класс точковых, внутригенных мутаций, которые появляются в естественном мутагенезе под воздействием радиации и химических мутагенов.

Нонсенс-мутации – это появление внутри гена терминальных кодонов за счет изменения отдельных нуклеотидов в пределах кодо-



нов. В результате процесс трансляции обрывается в месте появления терминального кодона. Ген оказывается способным кодировать только обрывки полипептида до места появления терминального кодона.

Мутации сдвига рамки считывания возникают при появлении внутри гена вставок и делеций. В этом случае после измененного сайта изменяется все смысловое содержание гена. Это вызывается новой комбинацией нуклеотидов в триплетях, поскольку триплеты после выпадения или вставки приобретают новый состав в силу сдвига на один или несколько нуклеотидов. В результате вся цепь полипептида после места точковой мутации приобретает другую структуру.

*Хромосомные перестройки, или аберрации, принято относить к мутациям, т.к. их наличие в клетках связано с изменением свойств этих клеток или возникающих из них организмов* (рис. 9.2). Различают: нехватка части хромосомы (дефишенсы и делеции); удвоение или, точнее, умножение тех или иных участков хромосом (дупликации); изменение линейного расположения генов в хромосоме вследствие поворота на  $180^\circ$  отдельных участков хромосомы (инверсии). Хромосомные мутации связаны с изменением структур хромосом и обусловлены нарушением процесса кроссинговера. Наиболее часто встречаются делеции коротких плеч 4-ой (синдром Вольфа-Хиршхорна), 5-ой (синдром «кошачьего крика»), 9-ой и X-хромосом, длинных плеч 13-й (синдром Орбели), короткого и длинного плеч 18-й хромосомы, 21-й (синдром антимонголизма) и 22-й хромосом.

*Межхромосомные перестройки – мутации, связанные с обменом участками между негомологичными хромосомами.* Такие перестройки получили название *транслокаций*. Межхромосомные мутации возникают, обычно, за счет разрушения теломер на концах хромосом, в результате чего хромосомы становятся ненасыщенными и присоединяют к себе обрывки других хромосом или целые хромосомы. Наиболее часто встречается транслокация 21 пары на 13 и 22 пары хромосом, фенотипически проявляющаяся в виде болезни Дауна.

*Геномные мутации – это мутации, которые затрагивают геном клетки.* Изменение числа хромосом в кариотипе может происходить за счет увеличения или уменьшения числа гаплоидных наборов или отдельных хромосом. Организмы, у которых произошло умножение целых гаплоидных наборов, называют полиплоидными. Организмы, у которых число хромосом не является кратным гаплоидному, называют анеуплоидами или гетероплоидами.

*Полиплоидия – геномная мутация, состоящая в увеличении числа хромосом, кратном гаплоидному.* Клетки с разным числом гаплоид-

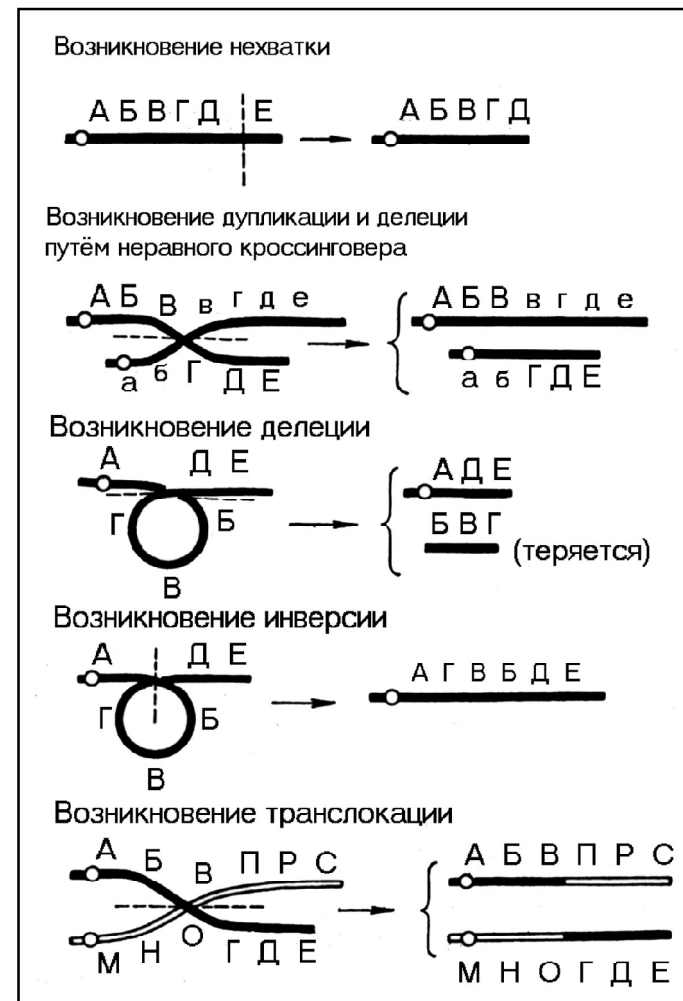


Рис. 9.2. Механизмы возникновения главных типов перестроек хромосом (по С.М. Гершензону).

ных наборов хромосом называются триплоидными ( $3n$ ), тетраплоидными ( $4n$ ) и т.д. Полиплоидия приводит к изменению признаков организма: клетки крупные, организмы обладают повышенной плодовитостью. Полиплоидия характерна для растений, реже встречается у животных (инфузории, тутовый шелкопряд, земноводные). У человека описаны лишь полиплоидные лейкоциты при лейкозах.

*Анеуплоидия, или гетероплоидия, – изменение числа хромосом, не кратное гаплоидному набору хромосом ( $2n \pm 1$ ,  $2n \pm 2$ ). У человека – это синдромы трисомии по X-хромосоме, по 13-ой, 18-ой и 21-ой аутосомам, моносомия по X-хромосоме и др. При анеуплоидии снижается жизнеспособность организма.*

*Изменения плазмогенов, приводящие к изменению признаков и свойств организма, называются цитоплазматическими мутациями. Эти мутации стабильны и передаются из поколения в поколение (утрача цитохромоксидазы в митохондриях дрожжей). Цитоплазматические мутации связаны с изменением структуры ДНК пластид и митохондрий. У человека примерами цитоплазматических мутаций являются некоторые виды миопатий, анэнцефалия, остеит Олбрайта, Spina bifida.*

*По адаптивному значению мутации можно делить на полезные, нейтральные и вредные (летальные, полуметальные). Это деление условно. Между полезными и летальными мутациями существуют почти непрерывные переходы вследствие экспрессивности гена. Примером летальных и сублетальных мутаций у человека можно назвать эпидию (синдром, характеризующийся патологическим разрастанием кожи, умственной отсталостью и эпилепсией, а также наличием опухолей сердца, почек), врожденный ихтиоз, амавротическая идиотия (отложение в ЦНС жирового вещества, сопровождающееся дегенерацией мозга, слепотой), талассемию и брахидактилию у гомозигот, синдромы Эдвардса-Смита, Патау и др. Полезные мутации у человека были только в процессе антропогенеза. Нейтральные мутации не влияют на жизнеспособность организма и чаще всего представляют собой косметический дефект (полидактилия, мозаицизм в окраске радужки глаза и др.). Полуметальные мутации снижают жизнеспособность организма и могут закончиться летально (гемофилия, мышечная дистрофия Дюшена, болезнь Дауна и др.).*

*Мутации, которые возникают в естественных условиях без специального воздействия необычными агентами, получили название спонтанных. Мутационный процесс характеризуется, главным образом, частотой возникновения мутаций. Определенная частота возникновения мутаций характерна для каждого вида организмов. Одни виды обладают более высокой мутационной изменчивостью, чем другие.*

Установленные закономерности частоты спонтанного мутирования сводятся к следующим положениям:

а) различные гены в одном генотипе мутируют с разной частотой

(имеются гены мутабельные и стабильные);

б) сходные гены в разных генотипах мутируют с различной частотой.

У человека частота возникновения мутаций в популяции составляет для талассемии  $4 \times 10^{-4}$ , альбинизма –  $2,8 \times 10^{-5}$ , гемофилии –  $3,2 \times 10^{-5}$  и т.д. Каждый ген мутирует относительно редко, но так как число генов в генотипе велико, то суммарная частота мутирования всех генов оказывается довольно высокой. На частоту спонтанного мутационного процесса могут оказывать влияние особые гены – гены-мутаторы, которые могут резко изменять мутабельность организма. Такие гены открыты у дрозофилы, кукурузы, кишечной палочки, дрожжей и других организмов. Допускается, что гены-мутаторы изменяют свойства ДНК-полимеразы, влияние которой ведет к массовости мутаций.

*Индукцированные мутации – это мутации, которые вызваны искусственно, с использованием различных факторов мутагенеза. Факторы среды, воздействие которых на живые организмы приводит к появлению мутаций с частотой, превышающей уровень спонтанных мутаций, называются мутагенами. Все факторы мутагенеза могут быть разбиты на три вида: физические, химические и биологические.*

Среди физических факторов наибольшее значение имеют ионизирующие излучения. Ионизирующие излучения делятся на: электромагнитные (волновые) излучения (рентгеновское, гамма-лучи и космические лучи); корпускулярные излучения (бета-частицы – электроны и позитроны, протоны, нейтроны – быстрые и тепловые, альфа-частицы и др.). Проходя через живое вещество ионизирующие излучения выбивают электроны из внешней оболочки атомов или молекул, что ведет к химическим превращениям живого вещества. Разные животные характеризуются различной чувствительностью к ионизирующим излучениям: летальная доза (LD) колеблется от 700 рентген для человека до сотен тысяч и млн. рентген для бактерий и вирусов. Ионизирующие излучения вызывают в первую очередь изменения в генетическом аппарате клетки. Показано, что ядро клетки в 100 тыс. раз чувствительнее к радиации, чем цитоплазма, а незрелые половые клетки (сперматогонии) значительно чувствительнее, чем зрелые (сперматозоиды). Наиболее чувствительна к действию радиации ДНК хромосом. Развивающиеся изменения выражаются в генных мутациях и перестройках хромосом. Частота мутаций зависит от общей дозы радиации и прямо пропорциональна дозе облучения, т.е. при увеличении дозы вдвое возникает в два раза больше таких мутаций и т.д. (рис. 9.3) Ионизирующие излучения действуют

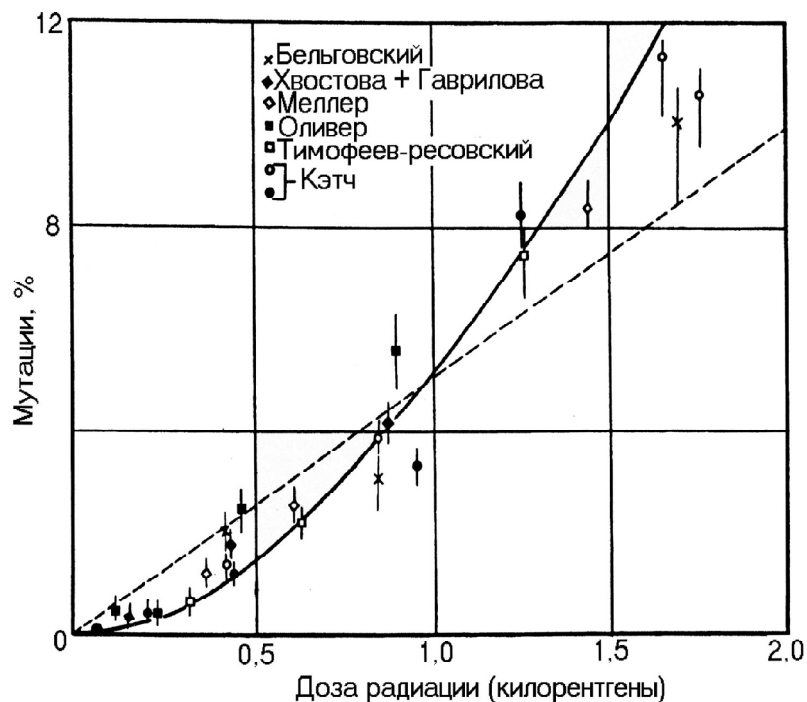


Рис. 9.3. Возникновение хромосомных aberrаций в зависимости от дозы радиации (пунктирная линия - гипотетические величины, сплошная - реальные) (по Н.В. Тимофееву-Ресовскому, К.Г. Зимеру).

на генетический аппарат не только прямо, но и косвенно. Они вызывают радиолиз воды. Возникающие при этом радикалы ( $\cdot\text{OH}$ ,  $\cdot\text{OON}$ ) оказывают повреждающее действие. К сильным физическим мутагенам относятся и ультрафиолетовые лучи (1 до 400 нм), которые не ионизируют атомы, а только возбуждают их электронные оболочки. В итоге в клетках развиваются различные химические реакции, которые могут приводить к мутациям. Мутагенность УФ-лучей зависит от длины волны. УФ-лучи вызывают генные и хромосомные перестройки, но в значительно меньшем количестве, чем ионизирующее излучение. Гораздо более слабым физическим мутагеном является повышенная температура. Повышение температуры на 10 градусов увеличивает частоту мутаций в 3-5 раз. На теплокровных животных с постоянной температурой тела и человека этот фактор не влияет.

*Химические мутагены* насчитывают множество разнообразных

веществ, список которых непрерывно пополняется. Условно их делят на группы. Первая группа включает алкилирующие соединения, являющиеся самыми сильными мутагенами (диметилсульфат, иприт и его производные, этиленимин, нитрозоалкил-, нитрометил-, нитрозоэтил-мочевина и др.). Многие эти вещества являются супермутагенами и канцерогенами. Вторая группа — аналоги азотистых оснований (5-бромурацил, 5-бромдезоксинуридин, 8-азогуанин, 2-аминопурин, кофеин и др.); третья группа — акридиновые красители (акридин желтый, оранжевый, профлавин); четвертая — разные по строению вещества (азотистая кислота, гидросиламин, разные перекиси, уретан, формальдегид). Химические мутагены могут индуцировать как генные, так и хромосомные мутации. Они вызывают больше генных мутаций, чем ионизирующие излучения и УФ лучи.

К *биологическим мутагенам* относят вирусы, бактерии, протисты-паразиты, грибы, гельминты и продукты их метаболизма. Показано, что вирусы человека, животных и растений индуцируют у дрозофилы мутации. Допускается, что молекулы нуклеиновой кислоты вирусов представляют мутагенный элемент. Способность вирусов вызывать мутации обнаружена у бактерий и актиномицетов. Бактерии способны индуцировать хроматидные и хромосомные разрывы. Эндонуклеазы бактерий активируют пиримидиновые азотистые основания и образуют димеры тимина.

Метаболиты *гельминтов* (описторхис, шистосомы, карликовый цепень, власоглав, трихинелла, токсокара, аскарида) обладают кластогенным и анеугенным воздействиями на соматические и генеративные клетки хозяина, нарушая процесс расхождения хромосом в анафазе митоза и мейоза. Паразитирование карликовых цепней, аскарид, токсокар и трихинелл сопровождается генотоксическим и цитотоксическим эффектами в соматических, генеративных и эмбриональных клеток хозяина приводя к росту повреждений ядерной ДНК и числа апоптотических клеток.

При гельминтозах происходят сложные процессы в системе паразит-хозяин, связанные с обоюдным повышением выработки свободных радикалов и активацией или снижением активности компонентов антиоксидантной защиты. В какой-то момент течения инвазии выработка свободных радикалов в организме хозяина становится нерегулируемой. Эти процессы начинают повреждать не только паразита, но и собственные клетки хозяина. Последний подвергается окислительному стрессу. При этих явлениях наибольшую опасность представляют процессы мутагенного повреждения генетического материала как соматических, так и генеративных,

эмбриональных клеток хозяина.

По-видимому, все мутагены в принципе универсальны, т.е. могут вызывать мутации у любых форм жизни. Для всех известных мутагенов не существует нижнего порога их мутагенного действия. Мутации вызывают многочисленные врожденные уродства и наследственные болезни человека. Поэтому насущной задачей является ограждение людей от действия мутагенов. Очень важно соблюдение мер защиты от радиации атомной индустрии, при работе с изотопами, рентгеновскими лучами. Определенную роль могут сыграть *антимутагены* – вещества, снижающие эффект действия мутагенов (цистеин, хинакрин, некоторые сульфаниламиды, производные пропионовой и галловой кислот).

Предельно важное значение принадлежит генетическим различиям в активности репарирующих ферментов. Подобные различия имеются и у человека. Так, кожа у людей, страдающих пигментной ксеродермой, обладает повышенной чувствительностью к солнечным лучам, что проявляется появлением крупных пигментированных пятен, которые могут изъязвляться и даже перерождаться в рак. Пигментная ксеродерма вызывается мутацией, нарушающей механизм репарации повреждений ДНК кожных клеток УФ-лучами солнечного света. К этой группе болезней относятся и синдром Блума и телеангиэктазия.

## Глава X. ОСНОВЫ АНТРОПОГЕНЕТИКИ

*Антропогенетика – раздел генетики, изучающий закономерности наследования признаков у человека.*

К задачам антропогенетики на современном этапе относят: изучение патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики наследственных болезней человека; исследование механизмов наследственной предрасположенности и врожденной резистентности к мультифакториальным заболеваниям; разработка генетических аспектов в аллелгологии, трансплантологии, онкологии.

Исследования генетики человека встречают большие трудности, связанные с невозможностью произвольного скрещивания, поздним наступлением половой зрелости, длительным периодом беременности, малым числом потомства, медленной сменой поколений, наличием большого количества хромосом и групп сцепления генов, проявлением некоторых наследственных заболеваний в возрасте 30–40 лет, невозможностью создания одинаковых условий жизни. Важным затруднением является также социальное неравенство в обществе, которое

затрудняет реализацию наследственных потенций человека. Несмотря на указанные трудности, успехи в познании генетики человека велики, и в настоящее время человек как объект генетических исследований широко изучается.

### 10.1. МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Для изучения наследственности у человека применяется целый ряд методов, так как ни один из них не является универсальным. Рассмотрим краткую характеристику важнейших методов антропогенетики.

#### 10.1.1. ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Анализ закономерностей наследования признаков у человека на основе составления родословной (генеалогии) был предложен Ф. Гальтоном. Этот метод применим, если известны прямые родственники – предки обладателя наследственного признака (пробанда) по материнской и отцовской линиях в ряду поколений, или в том случае, когда известны потомки пробанда также в нескольких поколениях. Для построения родословной применяются специальные знаки, предложенные Г. Юстом в 1931г., дополненные и измененные рядом других авторов (рис. 10.1). Генеалогический метод позволяет, прежде всего, установить тип и вариант наследования признака. Он также позволяет установить гетерозиготное носительство патологического гена и в ряде случаев определить вероятность рождения ребенка с наследственной патологией.

Различают следующие варианты наследования.

*Аутосомно-доминантное наследование.* Мутантный ген проявляется в гетерозиготном состоянии у лиц обоих полов, признак проявляется по вертикали и горизонтали родословной. Вертикаль в родословной считается четкая передача признака от родителей детям из поколения в поколение. Горизонталь в родословной считается прослеживание признака на протяжении одного или нескольких поколений (признак имеется у родных, двоюродных, троюродных братьев и сестер). При аутосомно-доминантном типе наследования ребенок может быть больным только в том случае, если болен один из родителей. Следует помнить о возможности неполного пенетрирования доминантного аллеля. Некоторые заболевания проявляются не сразу, а развиваются лишь по достижении определенного возраста. Например, хорея Гентингтона клинически проявляется лишь к 35–40 годам. По аутосомно-доминантному типу наследуются веснушки,

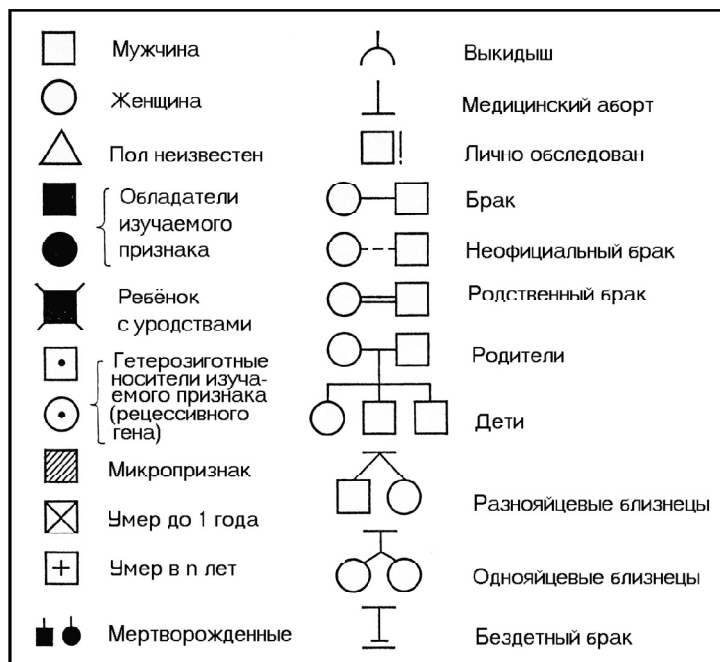


Рис. 10.1. Генетическая символика для составления родословной (по Г. Юсту, 1931, с изменениями).

полидактилия, брахидактилия, катаракта глаза, хондродистрофическая карликовость, хрупкость костей и др. (рис. 10.2.а).

**Аутосомно-рецессивное наследование.** Мутантный ген проявляется только в гомозиготном состоянии у лиц обоего пола: родители здоровы, но являются гетерозиготами, вероятность рождения больного ребенка 25%; признак проявляется по горизонтали или имеется малое число больных обоего пола. У рецессивных родителей все потомство унаследует соответствующий рецессивный признак. Признак проявляется по горизонтали не в каждом поколении. Аутосомно-рецессивный тип наблюдается при наследовании белых волос, голубоглазости, альбинизма, фенилкетонурии, алкаптонурии, шизофрении, раннего сахарного диабета (рис. 10.2.б).

**X-сцепленное доминантное наследование.** Признак проявляется у лиц обоего пола, один из родителей болен, заболевание проявляется по вертикали и горизонтали. Вероятность рождения больного ребенка возрастает при инбридинге. Признак чаще встречается у женщин в связи с большей возможностью получения доминантного аллеля либо от отца, либо от матери. По X-сцепленному доминант-

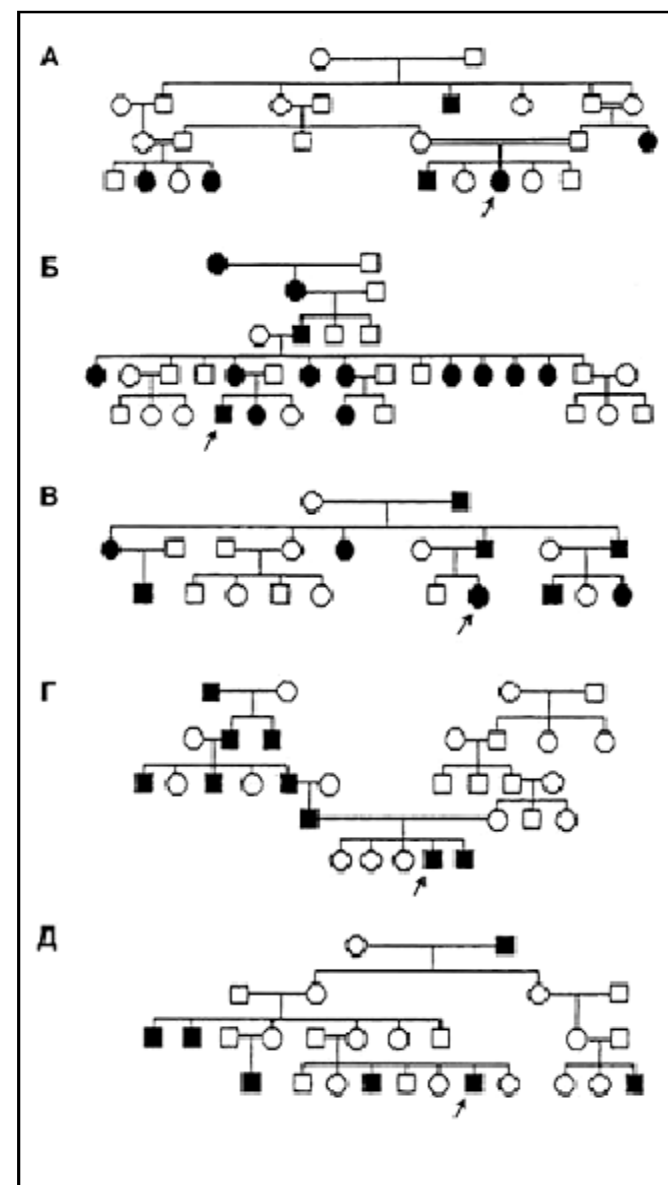


Рис. 10.2. Виды наследования у человека:

а - аутосомно-рецессивное; б - X-сцепленное доминантное; в - аутосомно-доминантное; г - Y-сцепленное; д - X-сцепленное рецессивное.

ному типу наследуется фолликулярный кератоз (кожное заболевание, проявляющееся потерей ресниц, бровей, волос на голове), пигментный дерматоз.

При *X-сцепленном рецессивном* наследовании больны, в основном, лица мужского пола; больны родственники мужского пола пробанда со стороны матери; отец не может передать свой признак сыновьям; вероятность наследования признака – 25% всех детей, в том числе у 50% мальчиков (если мать гетерозиготна, а отец здоров). Наиболее известным примером *X-сцепленного рецессивного* наследования является гемофилия А, мышечная дистрофия Дюшена, а также красная слепота или дальтонизм (рис. 10.2.в).

*Y-сцепленное наследование.* Больны только мужчины (отец, его сыновья, все родственники мужского пола со стороны пробанда). У человека по *Y-сцепленному* наследованию проявляются такие признаки, как синдактилия, гипертрихоз ушной раковины и др. Наследование способности к развитию гонад по мужскому типу определяется голандрическим геном, расположенным в *Y-хромосоме* (рис. 10.2.г).

Генеалогический метод применяется для диагностики болезней с наследственной природой, что имеет значение для медико-генетических консультаций, когда заинтересованные в здоровье потомства родители ставят вопрос перед врачом об опасении иметь больное потомство.

### 10.1.2. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Этот метод в генетике человека обычно называют цитологическим анализом кариотипа человека в норме и патологии. Термин “цитогенетический метод” будет правомочен, если цитологический анализ сочетается с генеалогическим и удастся цитологические картины связать с фенотипическим эффектом (клиникой заболевания). Цитогенетический метод основан на микроскопическом исследовании хромосом. Изучение хромосомного набора проводят на метафазных пластинках лимфоцитов и фибробластов, культивируемых в искусственных условиях. Анализ хромосом проводится в световом микроскопе при увеличении в 1500 раз или в люминесцентном микроскопе в случае окрашивания хромосом флюорохромами. Для идентификации хромосом проводят морфометрический анализ длины хромосом и соотношения их плеч (центромерный индекс), после чего проводят кариотипирование по Денверской классификации. Этот метод позволяет установить наследственные болезни человека, связанные с изменением числа и структуры хромосом, межхромосомными

транслокациями, используется для составления цитологических карт хромосом.

Методика довольно трудоемка, базируется на выращивании культуры клеток лимфоцитов крови на питательной среде с добавлением стимулятора деления клеток фитогемагглютинаина, остановки их деления в метафазе с помощью клеточного яда колхицина, приготовлении препаратов метафазных хромосом и их изучении. Используя этот метод, Дж. Тийо и А. Леван в 1956г. установили, что кариотип человека включает 46 хромосом.

В 1969г. Т. Касперсоном был разработан метод дифференциального окрашивания хромосом, который позволил точно идентифицировать хромосомы по характеру распределения в них окрашиваемых сегментов. В основе структурно-функциональной линейной дифференцированности интерфазных хромосом лежит разнородность ДНК в разных участках по длине хромосомы. С помощью этого метода выявляются аномалии числа хромосом (анеуплоидия), хромосомные перестройки, транслокации, явления полиплоидии. Из анеуплоидий можно определить наличие лишних *X-* и *Y-* хромосом, трисомий по 13, 18, 21 аутосомам и др. Можно определить делеции отдельных хромосом. Чаще всего встречаются делеции 5-й (синдром «кошачьего крика»), 18-й (нарушение формирования скелета, умственная отсталость) и *X-* хромосомы. Делеция короткого плеча *X-хромосомы* трактуется как частичная моносомия по *X-хромосоме*. Из транслокаций наиболее часто встречается транслокация 21 хромосомы на 15-ю или 13-ю, 14-ю у женщин и на 22-ю у мужчин.

Если нарушения касаются половых хромосом, то диагностика наследственных заболеваний упрощается. Определяется половой хроматин в соматических клетках, чаще всего в буккальном эпителии (рис. 10.3). Половой *X-хроматин* (тельце Барра) – это спирализованная *X-хромосома*, которая инактивируется у женского организма на 16 сутки эмбрионального развития и представляет собой хроматиновую глыбку округлой или треугольной формы по периферии ядерной мембраны. Выявляется *X-хроматин* при окрашивании ядерным красителем ацето-орсеином. В норме у женщин число хроматин – положительных ядер 20-40%, у мужчин – 1-3%. Подсчет числа *X-хромосом* по половому хроматину проводится следующим образом: количество телец Барра плюс единица. Например: 1. У женщины определяется одно тельце Барра, значит количество *X-хромосом* будет XX (1+1); у женщины телец Барра нет, значит количество *X-хромосом* равно XO (0+1); у мужчины телец Барра нет, набор половых хромосом XY (0+1) и т.д.

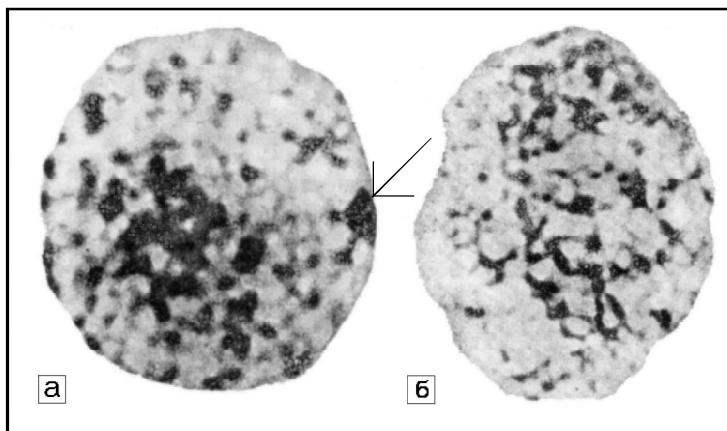


Рис. 10.3. Женское хроматин-положительное (а) и мужское хроматин-отрицательное (б) ядра (по Е.Ф. Давидовской).

В соматических клетках, в частности, в буккальном эпителии, можно определить и Y-хроматин. Окрашивание проводится акрихином с последующей микроскопией в ультрафиолетовом свете. Y-хроматин представляет собой интенсивно светящийся большой хромоцентр, расположенный в любой точке ядра, чаще всего вблизи ядрышка. В норме у лиц мужского пола 20-90% ядер содержат Y-хроматин.

Экспресс-методы определения полового хроматина используются для диагностики наследственных заболеваний, связанных с изменением числа половых хромосом, определения пола при гермафродитизме, транссексуализме и в криминалистике.

### 10.1.3. ПОПУЛЯЦИОННО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Метод основан на данных демографической статистики и базируется на математической обработке данных о частоте встречаемости тех или иных признаков, распределении генных и хромосомных аномалий в человеческих популяциях. Используя закон Харди-Вайнберга, можно рассчитать частоту гетерозиготного носительства патологического гена в человеческих популяциях (см. §17.2.).

Например: частота встречаемости ( $q^2$ ) альбинизма (а) в Европе составляет 1:20000, т.е.  $q^2aa = 1:20000$ . Отсюда,  $q = \sqrt{1:20000} = 1/141$ .

Поскольку  $p + q = 1$ , то значит  $p = 1 - q = 1 - 1/141 = 140/141$ , а частота гетерозигот  $2pqAa = 2 \cdot 140/141 \cdot 1/141 = 1/70$ .

Таким образом частота гетерозиготного носительства гена альбинизма у жителей Европы 1:70.

Данные популяционно-статистического метода используются в практическом здравоохранении для расчета коечного фонда, количества необходимых специалистов, выделения финансов при организации лечебно-профилактической помощи при особо опасных, но редко встречающихся заболеваниях (например, при гемофилиях А, В, С).

### 10.1.4. БЛИЗНЕЦОВЫЙ МЕТОД

Близнецами называют одновременно родившихся особей у одноплодных животных (лошадь, крупный рогатый скот) и человека. Близнецы, родившиеся из одного оплодотворенного яйца, называются монозиготными, а из двух разных яйцеклеток, оплодотворенных разными сперматозоидами, — дизиготными или неидентичными. Разнойцевые близнецы могут быть одного или разного пола. У человека чаще всего встречаются двойни, реже — тройни, еще реже — четверни и пятерни. Близнецы у человека появляются приблизительно в 1% всех рождений (1:86 — 1:88). Около 1% из них — однайцевые. Частота рождения моно- и дизиготных близнецов в разных этнических группах отличается. Так у монголоидов более 60% близнецов — монозиготы, тогда как у других рас — около 30%.

При ультразвуковом обследовании многоплодную беременность можно определить уже на 5-й неделе, когда эмбрион не больше 1 см. Частота многоплодных беременностей составляет около 5%. Однако более чем в 75% случаев один из близнецовых зародышей погибает на 6-12 неделе беременности. Многоплодность передается как по материнской, так и отцовской линиям.

Причины образования однайцевых близнецов у человека не известны. В основе лежит процесс многократного деления зиготы. Это было подтверждено на примере рождения пятерых дочерей в семье Диони (1934, Канада). Предложена была такая схема: родительская зигота разделилась на две дочерние, которые в свою очередь подверглись еще одному делению, и одна из внучатых зигот разделилась еще пополам. Различать однайцевых и двуайцевых близнецов у человека бывает трудно. Одним из критериев считается изучение околоплодных оболочек. Если у двух близнецов общий хорион, то эти близнецы почти всегда монозиготные. Если у близнецов отдельные хорионы и амнионы, то близнецы могут быть как дизиготными, так и монозиготными (рис. 10.4). Отпечатки пальцев большей частью у однайцевых близнецов похожи, чего не наблюдается у двуайцевых близнецов. Биотоки мозга однайцевых близнецов различаются не больше, чем повторные изменения у того же индивидуума, тогда как у двуайцевых близнецов наблюдаются существенные различия. Меж-

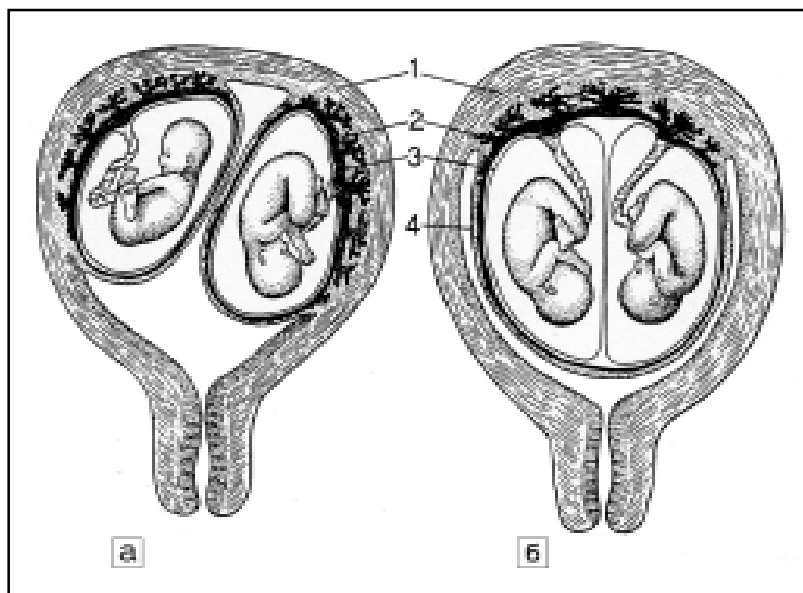


Рис. 10.4. Близнецы:

а - разнородные с независимыми оболочками; б - однояйцевые с единой плацентой; 1 - стенка матки; 2 - ворсинки хориона; 3 - амнион; 4 - гладкий хорион (по E.L. Potter).

ду однояйцевыми близнецами возможна трансплантация органов и тканей, тогда как у двуяйцевых близнецов она почти всегда бывает невозможной.

Идею близнецового метода интуитивно сформулировал Ф. Гальтон (1876), а фундаментальные обоснования метода сделал Г. Сименс (1924). Этот метод основывается на изучении признаков у однополых близнецов, изменяющихся под влиянием условий жизни.

При генетических исследованиях на близнецах необходимо сравнительно изучать оба типа близнецов. Только так можно оценить как влияние разных условий среды на одинаковые генотипы, так и проявление разных генотипов в одинаковых условиях среды. Если изучаемый признак проявляется у обоих близнецов пары, это называется *конкордантностью*, если же только у одного из них – *дискордантностью*. Сравнение степени конкордантности у двух групп близнецов позволяет судить об относительном вкладе наследственности и среды в конкретные формы патологии. В работе врача этот метод не применяется, но необходимо помнить о конкордантности заболеваний у близнецов, особенно у идентичных, об их предрасположенности к различным болезням.

Близнецовый метод базируется на сравнительном изучении признаков близнецов. Он позволяет уточнить перечень наследственных болезней, болезней с наследственной предрасположенностью, определить роль наследственных и средовых факторов в проявлении болезни, для чего пользуются коэффициентами наследственности (Н) и влияния среды (Е), вычисляемыми по формуле Хольцингера:

$$H = \frac{C_{MZ} - C_{DZ}}{100 - C_{DZ}} \cdot 100; E = 100 - H,$$

где  $C_{MZ}$  – процент конкордантных пар монозиготных близнецов;  $C_{DZ}$  – процент конкордантных пар в группе дизиготных близнецов.

При помощи близнецового метода можно изучить: роль наследственности и среды в формировании физиологических и патологических особенностей организма; конкретные факторы, усиливающие или ослабляющие влияние внешней среды; корреляцию признаков и функций.

#### 10.1.5. БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Вследствие малодетности современных семей, генеалогический метод не всегда может быть успешно применен. Поэтому для диагностики наследственных заболеваний широко применяются биохимические методы, основанные на определении различных химических соединений или активности ферментов, катализирующих отдельные реакции разных звеньев углеводного, белкового, жирового и других обменов.

Биохимические методы применяются для диагностики наследственных заболеваний обмена веществ, обусловленных генными мутациями. Наследственные дефекты обмена веществ диагностируются на трех уровнях проявления действия гена: молекулярном (определение структуры белка или его количества); клеточном (определение дефектных ферментов) и организменном (обнаружение промежуточных метаболитов во внеклеточных жидкостях). Биохимическими методами диагностируются гемоглобинопатии, болезни нарушения обмена аминокислот (фенилкетонурия, алкаптонурия), углеводов (сахарный диабет, галактоземия, фруктозурия), липидов (амавротическая идиотия, гиперхолестеринемия), меди (болезнь Коновалова-Вильсона), железа (гемохроматозы) и т.д.

Некоторые биохимические нарушения у новорожденных можно определить при применении *микробиологического ингибиторного теста Гатри*. На диски фильтровальной бумаги из пятаки новорожденного берут каплю крови и помещают их на культуру



бактерий *B. subtilis*, которую выращивают на питательной среде, содержащей антиметаболит искомой аминокислоты (например, фенилаланина). Антиметаболит должен тормозить рост микробов. Если в крови новорожденного имеется большое количество фенилаланина, то антиметаболит разрушается и бактерии начинают бурно расти. Меняя антиметаболиты, можно диагностировать наличие в крови определенных углеводов и аминокислот (галактозы, фруктозы, гистидина, лейцина, и др.).

#### 10.1.6. МЕТОДЫ ГЕНЕТИКИ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Эти методы основаны на том, что генетические исследования ведутся не на уровне целостного организма, а на уровне отдельных клеток. Поэтому их называют еще клеточной генетикой. Современные методы культивирования клеток человека вне организма позволяют получать в неограниченном количестве потомство от одной клетки (метод клонирования). В итоге можно получить первичные продукты гена в более чистом виде, чем в организме, где они сразу взаимодействуют с продуктами многих генов. Это дает возможность изучать их наследственную обусловленность, взаимодействие с другими соединениями, механизмы действия и т.д. Установлено, что соматические клетки в культуре могут объединяться, причем это возможно как для клеток разных индивидов, так и для одного и того же индивида (метод гибридизации). Ядра клеток после митоза сливаются, и гибриды обладают свойствами обеих исходных клеток, на них можно изучать наследственную передачу иммунологических, биохимических, цитологических и других признаков.

Методы генетики соматических клеток основаны на изучении наследственного материала в клонах клеток определенных тканей, выращенных на питательной среде вне организма. Преимущество этого метода заключается в том, что в моноклонах можно получить гены в чистом виде. Кроме того, на находящихся в культуре клетках можно провести цитогенетический, биохимический и иммунологический анализы. Этим методом можно получить клетки-гибриды, в которых совмещаются геномы разных соматических клеток одного вида, клеток разных особей одного вида или организмов разных видов. В этом случае можно провести анализ сцепления и локализации генов; изучить первичные продукты активности отдельных генов; вскрыть механизмы взаимодействия генов и пути регуляции генной активности; изучить генные мутации. Применение методов клеточной генетики расширило современные представления о локализации генов в хромосомах человека, о взаимодействии продуктов разных генов и т.д.

#### 10.1.7. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Молекулярно-генетические методы позволяют описывать изменения в структуре и функциях нуклеиновых кислот. Сюда относятся методы выделения и синтеза генов, изучение функции генов *in vitro*, введение генов в другие клетки. Овладение этими методами резко увеличило возможности изучения наследственности человека и природы наследственных болезней. С помощью методов генетической инженерии возможно получение первичных генных продуктов на основе человеческих генов. Эти факты позволяют ставить вопрос о терапии наследственных болезней, обусловленных дефицитом нормального продукта гена в человеческом организме.

Разработка методов обратной транскрипции ДНК на молекулах иРНК определенных белков с последующим клонированием этих ДНК привела к появлению ДНК-зондов. Использование таких зондов для гибридизации с ДНК-клеток пациента позволяет локализовать неблагоприятную генную мутацию.

*Метод клонирования ДНК* позволяет изолировать отдельные гены или их части, создавать неограниченное количество их копий, транскрибировать и транслировать изолированные гены, что стало возможным благодаря открытию специфических рестриктаз и полимеразной цепной реакции. Рестриктазы определяют специфическую нуклеотидную последовательность в двухцепочечной ДНК и разрезают ее в нужном сайте. Специфические рестриктазы распознают и разрезают ДНК в разных сайтах.

*Метод гибридизации нуклеиновых кислот* позволяет обнаружить единственный ген. Участки двухцепочечной ДНК денатурируют и получают одноцепочечные фрагменты. Далее денатурированную ДНК инкубируют при условиях прохождения гибридизации – взаимного распознавания двух комплементарных нитей посредством спаривания азотистых оснований. Для идентификации порядка нуклеотидов в качестве зонда используют одну радиоактивную нить ДНК с известной последовательностью нуклеотидов. Гомологичные последовательности можно идентифицировать как полностью, так и частично. Различные модификации этого метода позволяют в клинике анализировать очень малые количества ДНК, взятые у больного.

#### 10.1.8. МЕТОДЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО И МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

*Биологическое моделирование* – метод изучения наследственных заболеваний человека при использовании мутантных линий животных со сходными генетическими нарушениями. Теоретическую основу

биологического моделирования в генетике человека дает закон гомологичных рядов наследственной изменчивости Н.И. Вавилова, согласно которому генетически близкие виды и роды характеризуются сходными рядами наследственной изменчивости. Например, у собак встречается гемофилия, у мышей – незаращение губы и неба, у хомяков и крыс – сахарный диабет, ахондроплазия, мышечная дистрофия и др. Мутантные линии животных не дают точной картины наследственных болезней человека, но даже частичное воспроизведение их фрагментов в ряде случаев позволяет изучить механизмы первичного отклонения от нормы. Метод биологического моделирования применяется в основном для изучения мутагенного и тератогенного действия новых лекарственных препаратов перед их клиническими испытаниями.

*Математическое моделирование* – метод создания и изучения математических моделей для расчета частот генов в популяциях при различных воздействиях и изменениях окружающей среды. Математические методы широко применяются в тех случаях, когда невозможно использование экспериментальных методов.

## 10.2. ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Пrenatalная диагностика направлена на решение биологических и этических проблем до рождения ребенка с целью предупреждения рождения ребенка с патологией, не поддающейся лечению путем прерывания беременности с согласия женщины. Prenatalной диагностикой можно установить диагноз всех хромосомных болезней, большинства врожденных пороков развития, ферментопатий. Часть из них можно установить практически в любом сроке беременности (хромосомные болезни), часть – после 12-й недели (редукционные пороки конечностей, атрезии, анэнцефалию), часть – только во второй половине беременности (пороки сердца, почек).

Показаниями для пренатальной диагностики считают: наличие в семье наследственного заболевания; возраст женщины 35 лет и старше, мужчины 45 лет и старше; наличие в анамнезе у беременных спонтанных аборт в ранние сроки беременности, мертворождений неясного генеза, детей с множественными пороками развития и с хромосомной патологией; наличие структурных перестроек хромосом (транслокаций и инверсий) у одного из родителей; гетерозиготность обоих родителей по одной паре аллелей при патологии с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Применяют непрямые и прямые методы пренатальной диагности-

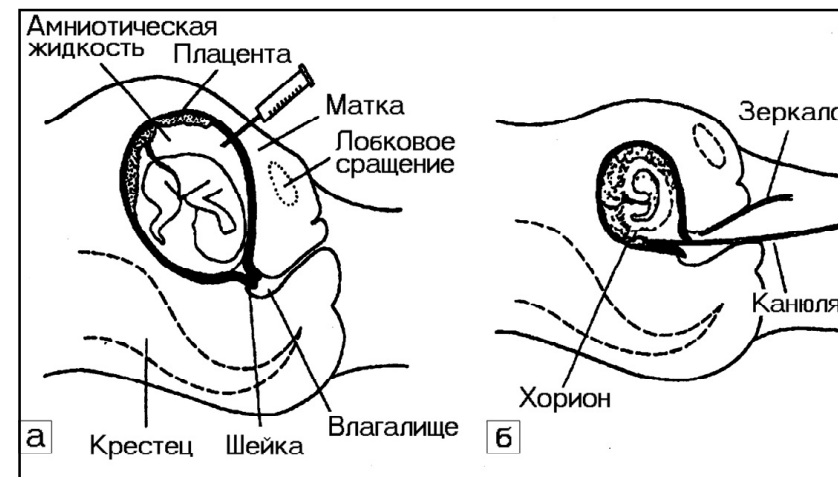


Рис. 10.5. Пренатальная диагностика наследственных болезней:  
а - амниоцентез; б - биопсия ворсин хориона (по Ф. Фогель, А. Мотульски).

ки. При непрямых методах акушерско-гинекологическими методами обследуют беременную, исследуют сыворотку ее крови на альфа-фетопротеин. При прямых методах исследуют плод. К прямым неинвазивным (без хирургического вмешательства) методам относится ультразвукография (ультразвуковое исследование). К прямым инвазивным (с нарушением целостной тканей) – биопсия ворсин хориона и амниоцентез.

*Определение альфа-фетопротеина* проводят радиоиммунными методами в амниотической жидкости и сыворотке крови беременной женщины. Высокое содержание альфа-фетопротеина позволяет диагностировать некоторые серьезные пороки развития плода – открытые дефекты нервной трубки, анэнцефалия, врожденные дефекты кожи и др. При хромосомных болезнях концентрация альфа-фетопротеина снижается. Альфа-фетопротеин обнаруживается в амниотической жидкости уже на 6-й неделе беременности (1,5 мкг/мл); наиболее высокая его концентрация наблюдается на 12-14-й неделе беременности (около 30 мкг/мл), затем она резко снижается и на 20-й неделе составляет лишь 10 мкг/мл. Повышение альфа-фетопротеина в сыворотке крови матери указывает на развитие пороков у плода.

*Ультразвукография* (эхография, ультразвуковое исследование) – это использование ультразвука для получения изображения плода и

его оболочек. По общему мнению, метод безопасен, поэтому продолжительность исследования не ограничена и в случае необходимости его можно применять повторно. С 12-й недели диагностическое значение для определения хромосомной патологии плода имеет измерение "шейной складки" или NT (скопление жидкости на задней поверхности шеи между тканями покрывающими позвоночник и кожей). При применении компьютерных программ по длине "шейной складки" можно рассчитать вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна. Во 2-м триместре возможности ультразвуковой диагностики значительно возрастают. На 12-20-й неделе беременности уже возможна диагностика близнецовой беременности, локализации плаценты, анэнцефалии, дефектов костной системы и закрытия нервной трубки, атрезии желудочно-кишечного тракта.

Показанием для инвазивной пренатальной диагностики принимают вероятность рождения больного ребенка 1:360 и выше.

*Биопсия ворсин хорион* проводится на 6-7 неделе и исключает вмешательство в околоплодное пространство. Материалом для исследования служат кусочки хориона, взятые при ультразвуковом контроле трансабдоминальным доступом или через цервикальный канал матки беременной женщины трансцервикально (рис. 10.5.б). Биопсия ворсин хорион проводится в асептических условиях с использованием ультразвукового исследования, трансцервикально 1,6 мм пластиковым катетером через цервикальный канал, трансабдоминально специальной спинальной иглой через переднюю брюшную стенку. Аспирация ворсин хориона проводится в предварительно наполненный физиологическим раствором (20-30 мл) шприц. Полученный материал исследуют биохимическими и цитогенетическими методами.

*Амниоцентез* проводят на 14-16 неделе беременности, когда количество амниотической жидкости уже достаточно велико, чтобы уменьшение ее объема на 15-20 мл оказалось несущественным для плода и когда еще не поздно прервать беременность (рис. 10.5.а). Полученные околоплодные воды центрифугируют и в зависимости от цели исследования используют либо надосадочную жидкость для биохимических, иммунологических методов, либо клеточную суспензию для цитогенетических методов. В настоящее время с помощью амниоцентеза можно определить пол плода, что важно при X-сцепленных заболеваниях, диагностировать все хромосомные болезни, более 60 наследственных болезней обмена веществ, несовместимость матери и плода по эритроцитарным антигенам, гемоглобинопатии, эритроцитарные энзимопатии, иммунодефицитные

состояния.

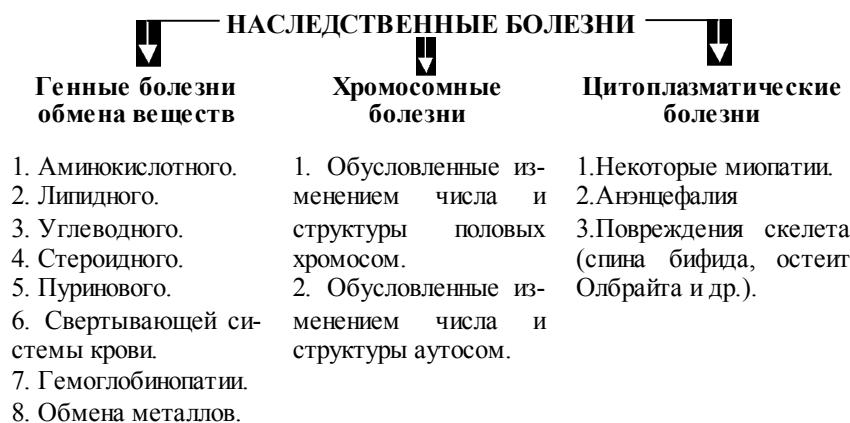
При неблагоприятном, подтвержденным методами пренатальной диагностики, прогнозе рождения ребенка с наследственной или морфологической патологией женщине рекомендуют прервать беременность.

## Глава XI. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

### 11.1. КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА

В настоящее время увеличивается роль болезней с наследственной этиологией. Зарегистрировано свыше 3000 заболеваний, в этиологии которых ведущая роль отводится наследственному фактору. Каждый год в мире рождается около 1,5 млн. детей с наследственными болезнями. Почти 10% из них погибает в первый год жизни. В странах с развитым здравоохранением дети с наследственной патологией в больницах общего профиля составляют 15-20%. В Республике Беларусь ежегодно рождается свыше 3500 детей с наследственной и врожденной патологией. Умершие из них в перинатальном периоде и в детском возрасте составляют 30 % младенческой смертности.

В зависимости от характера повреждения генотипа ядра и цитоплазмы все наследственные болезни можно разделить на генные, хромосомные и цитоплазматические.



## 11.2. ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

В норме гены контролируют отдельные этапы обмена. Мутация гена может привести к уменьшению активности контролируемого им фермента или к полной его блокаде. Известно много болезней, обусловленных каким-либо дефектом обмена. Эта группа заболеваний получила название наследственных болезней обмена веществ. При полной блокаде метаболизма в органах и тканях организма происходит накопление неметаболизированного вещества, которое влияет отрицательно на их нормальное функционирование. Такой механизм наблюдается при галактоземии, фенилкетонурии, алкаптонурии. С другой стороны, отсутствие конечного метаболита вызывает ряд врожденных дефектов в виде наследственного кретинизма, адреногенитального синдрома и др. Патологический процесс может быть вызван нарушением выделения продуктов обмена почечными канальцами или же нарушением обратного всасывания (цистиноз). С учетом нарушенного обмена выделяют различные виды наследственных болезней обмена веществ.

**Болезни аминокислотного обмена.** Классическим примером таких заболеваний является нарушение обмена фенилаланина (рис. 11.1).

Фенилкетонурия – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное наследственной недостаточностью фермента фенилаланин-гидроксилазы, превращающего фенилаланин в тирозин, что блокирует этот путь обмена и усиливает превращение фенилаланина в фенилпировиноградную кислоту, выделяющуюся с мочой. Встречается в Европе с частотой 1:10000. Заболевание выражается в повышенной возбудимости, судорожных эпилептиформных припадках, умственной отсталости, микроцефалии, уменьшении пигментации кожных покровов, волос, радужной оболочки глаз. Младенец с этим наследственным дефектом в условиях обычного, нормального питания уже через несколько месяцев выявляет признаки тяжелого поражения центральной нервной системы, а в дальнейшем оказывается необратимо слабоумным. Однако своевременный перевод младенца на специальную диету, лишенную фенилаланина, обеспечивает ему нормальное развитие. Для диагностики фенилкетонурии применяется тест с 10% раствором хлорида железа ( $\text{FeCl}_3$ ), при добавлении которого в мочу появляется зеленое окрашивание. Для экспресс-диагностики микропедиатры применяют индикаторные бумажки, пропитанные раствором хлорида железа.

Общий альбинизм – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное наследственной неспособностью меланоцитов образовывать меланин вследствие недостатка активности тирозиназы. Заболевание проявляется отсутствием меланина в луковицах волос, коже и клетках эпителия сетчатки. Просвечивание кровеносных сосудов обуславливает красноеглазие. Встречается с частотой 1 : 20000.

Алкаптонурия – рецессивная аномалия, имеющая частоту порядка  $3-5 \times 10^{-6}$ . Обусловлена снижением или полным отсутствием активности фермента оксидазы гомогентизиновой кислоты. Проявляется окрашиванием хрящевых тканей (охронозом) и наступающим в старости артритом. Диагностическое значение имеет быстрое потемнение подщелоченной мочи вследствие окисления гомогентизиновой кислоты, а также появление красно-оранжевого окрашивания при добавлении реактива Милона, содержащего ионы ртути, чем подтверждается наличие в моче тирозина.

**Болезни липидного обмена.** К группе наследственных болезней относят семейные липидозы, характеризующиеся повышенным содержанием липидов в крови, и семейные липидозы, сопровождающиеся внутриклеточным накоплением сфинголипидов. К первой группе относят эссенциальную семейную гиперлипемиию и эссенциальную семейную гиперхолестеринемию. Ко второй группе относят ганглиозидозы (инфантильная амавротическая семейная идиотия Тэй-Сакса и др.), сфингомиелиноз (болезнь Нимана-Пика), цереброзидозы (болезнь Гоше).

Эссенциальная семейная гиперлипемия характеризуется повышенным содержанием в крови глицеридов и хиломикронов, а также дисперсных липопротеинов, в особенности после принятия пищи с повышенным содержанием жира. Первым указанием, вызывающим предположение о наследственной, семейной гиперлипемии, является мутность надэритроцитарной плазмы при постановке СОЭ. Важными

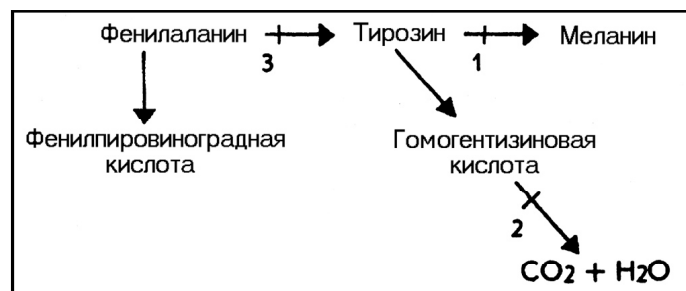


Рис. 11.1. Схема фенилаланин-тирозинового обмена у человека:

1-3 - места блокирования биохимических реакций при мутациях; 1 - альбинизм; 2 - алкаптонурия; 3 - фенилкетонурия (по М.Е. Лобашову).

дополнительными признаками являются ксантомы, острые абдоминальные кризы с тахикардией, рвотой и явлениями «острого живота». Эти явления нередко приводили к совершенно ненужным лапаротомиям, тогда как надлежащая терапия заключается в диете, в сведении до минимума (30 – 60г. в день) содержания жира в пище. Синдром, по-видимому, вызывается различными механизмами, среди которых выделяется блокада обмена глицеридов и замедленное выведение хиломикронов из плазмы. Возможно, что в большинстве случаев имеет место доминантное наследование.

Эссенциальная семейная гиперхолестеринемия характеризуется стойким аномально высоким содержанием холестерина и фосфолипидов в крови при длительно выраженной гиперхолестеринемии. Часто развиваются ксантомы кожи и сухожилий, сильно ускоряется развитие атеросклероза. Эссенциальная семейная гиперхолестеринемия наследуется по неполно доминантному типу, частота гетерозигот по гену заболевания составляет 1 : 500. Пока единственно реальная форма лечения – это умеренное питание с малым количеством веществ, богатых насыщенными жирными кислотами. Вместо жира, молока, яиц следует употреблять кукурузное, хлопковое, арахисовое масло или рыбий жир.

Инфантильная амавротическая идиотия выделена в особую наследственную нозологическую единицу в результате описания в 1881г. Е.Тэй вишнево-красного пятна в глазном дне у больных детей и описания в 1896г. Л. Саксом подробной картины болезни, которая характеризуется прогрессирующей потерей зрения (до полной слепоты), параличами и деменцией вследствие изменений головного мозга, паренхиматозных органов (печень, почки), кожи и сетчатой оболочкой глаза. Болезнь обычно обнаруживается в возрасте 4-6 месяцев или несколько позже и заканчивается летально года через два. Часть родителей больных имеет довольно локальное происхождение (из северо-восточной Европы). У очень большого числа больных обнаружено кровное родство между родителями, что дополнительно свидетельствует о локальном размножении единичной мутации. Предполагают, что болезнь вызвана дефектом фермента, участвующего в обмене ганглиозидов в клетках ганглиев. Избыточное заполнение липидами (ганглиозидами) приводит к гибели клеток и к поглощению липидов клетками глии, пролиферирующими и приобретающими пенообразное строение. Встречается с частотой 1 : 300000 рождений, но особенно часто отмечается среди евреев-ашкенази (1 : 3600).

*Болезни углеводного обмена.* К наследственным болезням углеводного обмена относятся сахарный диабет, пентозурия, фруктозурия,

гликогенозы, галактоземия, гипербилирубинемия.

Сахарный диабет – аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся повышением содержания сахара в крови. Аномальный ген очень широко распространен (около 4-5% гомозигот), но мало пенетрантен (около 20%). Общая частота заболеваемости составляет около 1,2-1,3%, тогда как гликозурия обнаруживается у 2,7% населения.

Острый диабет развивается при недостаточном образовании инсулина бета-клетками островков Лангерганса, его симптомы могут полностью исчезать при введении инсулина. Большинство признаков острого диабета обуславливается вторичными последствиями пониженного использования глюкозы некоторыми тканями, в частности, жировой и мышечной.

Поздно развивающийся диабет обычно сочетается с тучностью и атеросклерозом; он успешно лечится препаратами сульфаниламочевина. Диагностика заболевания основывается на определении содержания глюкозы в крови, моче, активности инсулина.

К *болезням пуринового обмена* относится подагра. Это аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью (около 20%) у мужчин и почти полным не проявлением у женщин. Болезнь развивается почти исключительно у пожилых мужчин в виде отложения уратов в тканях и возникающих вследствие этого воспалительных реакций. Очень часто поражаются почки, и значительная часть больных погибает от болезней почек. Приблизительно у 1-2% людей имеется наследственно обусловленное асимптоматическое нарушение пуринового обмена, выражающееся в торможении обмена мочевой кислоты и повышением содержания ее в организме. При подагре концентрация уратов составляет от 5 до 16 мг %, что обусловлено повышенным синтезом уратов и, может быть, ослабленным почечным выделением мочевой кислоты. Наследственное предрасположение к повышенному уровню уратов в крови и к подагре почти не отмечается у женщин, что затрудняет генетический анализ.

*Болезни свертывающей системы крови* представлены гемофилиями А, В, С.

Гемофилия А – сцепленное с полом рецессивное заболевание, которым болеют только лица мужского пола. Заболевание обусловлено дефектом фактора VIII (антигемофильного глобулина). Клинически гемофилия проявляется кровоизлияниями, которые начинаются без видимой причины или после незначительных травм. Локализуются они чаще в глубоких тканях (мышцах), суставах и реже на коже. За-

болевание проявляется в раннем детском возрасте. Периодически наблюдается смена фаз устойчивости и восприимчивости по отношению к травмам. Отмечаются значительные промежутки между травмой и кровотечением. Средняя продолжительность жизни больного 16-22 года. Предполагается, что на земном шаре, с населением в 5,4 млрд. человек живет 125 000 больных гемофилией А. Несмотря на то, что в каждом поколении происходит отсеивание гена гемофилии, частота его в популяции не уменьшается. Это объясняется появлением новых мутаций, которые восполняют убыль дефектных генов. Предполагается появление новых мутаций гена гемофилии А с частотой  $1,3 - 4,2 \times 10^{-5}$ . 28% заболеваний гемофилией А являются спорадическими случаями, т.е. вызванными новыми мутациями, а 72% – сегрегантными, т.е. получившими ген гемофилии по наследству.

Гемофилия В – сцепленное с полом рецессивное заболевание, обусловленное дефектом фактора IX, или фактора Кристмаса (плазменный компонент тромбопластина). Болеют лица мужского пола. Клинически заболевание сходно с классической гемофилией А. Гены, отвечающие за проявление гемофилии В и гемофилии А локализованы в разных участках X-хромосомы. Уровень фактора IX в крови у больных составляет только 2,5 – 6% нормы. Средняя продолжительность жизни больного гемофилией В составляет 22 года. Частота спорадических случаев гена гемофилии В достигает 9%.

По данным ВОЗ, частота рождения детей с гемофилией А достигает 1 на 10 000 родов, а с гемофилией В – в 10 раз меньше. Но больные с гемофилией А чаще умирают в раннем постнатальном периоде. Поэтому в популяции гемофилия В встречается в 5 раз реже, чем гемофилия А.

Гемофилия С, или болезнь Виллебранда, – аутосомно-доминантное заболевание. Обусловлена резким изменением антигемофильного глобулина (фактора VIII) и снижением активности фактора, необходимого для сохранения целостности стенок сосудов. У больных наблюдается умеренная склонность к кровоточивости (у женщин тяжелые кровотечения при менструации). Иногда требуются переливания крови.

*Гемоглобинопатии.* Аномальные гемоглобины обнаруживаются и идентифицируются главным образом по своим электрофоретическим свойствам. При электрофорезе гемоглобина человека, гетерозиготного по какому-либо гену аномального гемоглобина, обнаруживается наличие двух гемоглобинов, мигрирующих с разной скоростью. Один из них – нормальный гемоглобин А, а другой – мутантный.

Наиболее важное значение имеет аномальный гемоглобин серповидноклеточности S. Содержащие его эритроциты, принимают характерную серповидную форму. У гетерозиготных носителей Ss содержание гемоглобина S относительно невелико, и эритроциты в физиологических условиях принимают серповидную форму очень редко. Однако у гомозигот SS эритроциты принимают серповидную форму уже в физиологических условиях, преимущественно в капиллярах внутренних органов. Наблюдается массовый гемолиз эритроцитов, тромбозы, инфаркты, поражающие многие органы. Симптомокомплекс столь тяжел, что гомозиготы по гену SS погибают обычно еще в детском возрасте, тогда как гетерозиготы Ss клинически нормальны.

Гетерозиготность по гену гемоглобина Т, доминантному гену талассемии, обычно вызывает лишь субклинические явления, в то время как гомозиготность по этому гену вызывает у детей тяжелейшую эритробластическую анемию (болезнь Кули или средиземноморскую анемию), сопровождающуюся увеличением селезенки и печени, а также характерными костными изменениями, вызванными компенсаторной гиперплазией костного мозга. В основе патологии лежит образование эритроцитов с малым объемом, малым количеством гемоглобина, с сокращенной продолжительностью жизни. При наличии гена талассемии образование гемоглобина F не прекращается после рождения.

Несмотря на летальность гена S и гена Т в гомозиготном состоянии, оба этих гена, а также и некоторые другие гены аномальных гемоглобинов (С, D, E) оказались чрезвычайно широко распространенными, притом среди народов строго определенной географической зоны. Как оказалось, ген S распространен среди негров Африки и их потомков в Америке, ген С – среди населения северного побережья Гвинейского залива, ген Е – в Юго-Восточной Азии, ген D – в Западной Индии, тогда как ген Т распространен в Италии, Греции, на острове Крит, в Бенгалии, Юго-Восточной Азии и Южном Китае. Носители гена серповидноклеточности и гена Т талассемии оказались повышено устойчивыми к заражению *Plasmodium vivax*.

*Болезни обмена металлов.* К этой группе болезней относят гепатолентикулярную дегенерацию (болезнь Коновалова-Вильсона), гемохроматоз и др.

Болезнь Коновалова-Вильсона – аутосомно-рецессивное заболевание, для которого характерно накопление меди в тканях печени, мозга, почек, роговицы, повышенное выделение меди с мочой при пониженном содержании ее в сыворотке. Уровень церулоплазмينا понижен. В почечных канальцах нарушен перенос аминокислот, глюкозы, мочевой кислоты и фосфата. Патогенез болезни не выяснен.

Почти половина больных происходит от браков между родственниками. У гетерозигот обнаруживается пониженное включение  $\text{Cu}^{64}$  в церулоплазмин.

Гемохроматоз – болезнь депонирования железа с ежедневным накоплением 2–4 мг, характеризующуюся избыточным отложением гемосидерина в печени, сердце, эндокринных железах и реакцией тканей на эти отложения. Круговорот железа плазмы повышен. Гемохроматоз проявляется циррозом печени, пигментированием кожи и сахарным диабетом у мужчин, преимущественно с 35 лет, и очень редок у женщин, по-видимому, в результате утраты железа при менструациях, беременности и лактации. Болезнь в большинстве случаев наследуется доминантно (с неполной пенетрантностью), а при раннем развитии – рецессивно, причем в обоих случаях проявление ограничено мужским полом. У гетерозигот наблюдается усиленная пигментация кожи, повышенная концентрация железа сыворотки и повышенное всасывание железа в кишечнике.

### 11.3. ХРОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Использование цитогенетического метода позволило в 1959г. выделить группу болезней, связанных с изменением числа хромосом и с хромосомными aberrациями. Они получили название хромосомных болезней человека. По данным статистики с хромосомными болезнями рождается 0,7% всех младенцев. Отклонения числа половых хромосом, как и аутосом, в кариотипе человека связаны с нарушением процесса расхождения их при мейозе. Отклонения по числу половых хромосом часто нелетальны, сопровождаются снижением фертильности и в некоторых случаях аномалиями развития.

Различают следующие хромосомные болезни человека, обусловленные изменением числа половых хромосом.

*Добавочная У-хромосома* вызывает наименее серьезные осложнения. До сих пор не найдено какого-либо характерного признака у лиц с лишней У-хромосомой. Но известно, что часть таких индивидуумов характеризуется высоким пропорциональным ростом, замкнутостью характера, агрессивностью поведения, немотивированными антисоциальными проступками разной степени тяжести. Большинство мужчин с добавочной У-хромосомой фертильны, в связи с чем учет этих мутаций проводить трудно.

*Добавочная Х-хромосома у женщин* (синдром трисомии по Х-хромосоме) дает большой фенотипический полиморфизм. Синдром встречается с частотой 1,4 на 1000 девочек. Типичным признаком этого синдрома является наличие 2-х глыбок полового хроматина в ядрах соматических

клеток буккального эпителия. У большинства больных с кариотипом 47, XXX моральный, физический и умственный статус, нормальная плодовитость, не отмечается отклонений в половом развитии. Вместе с тем, у ряда женщин с Х-трисомией описаны изменения в половой системе (вторичная анемия, дисменорея, ранняя менопауза и др.). Интеллектуальное развитие нормально или в пределах нижней границы нормы. Эти женщины чаще, чем в общей популяции, страдают шизофренией. В редких случаях при Х-полисомии (48, XXXX и др.) отклонения выражены сильнее (рис. 11.2).

*Добавочная Х-хромосома у мужчин* (синдром Клайнфельтера) дает выраженный фенотипический полиморфизм. Встречается с частотой 2,5 на 1000 живорожденных мальчиков. Характерно наличие хроматин-положительных ядер в клетках буккального эпителия. Синдром проявляется с началом полового созревания и характеризуется недоразви-

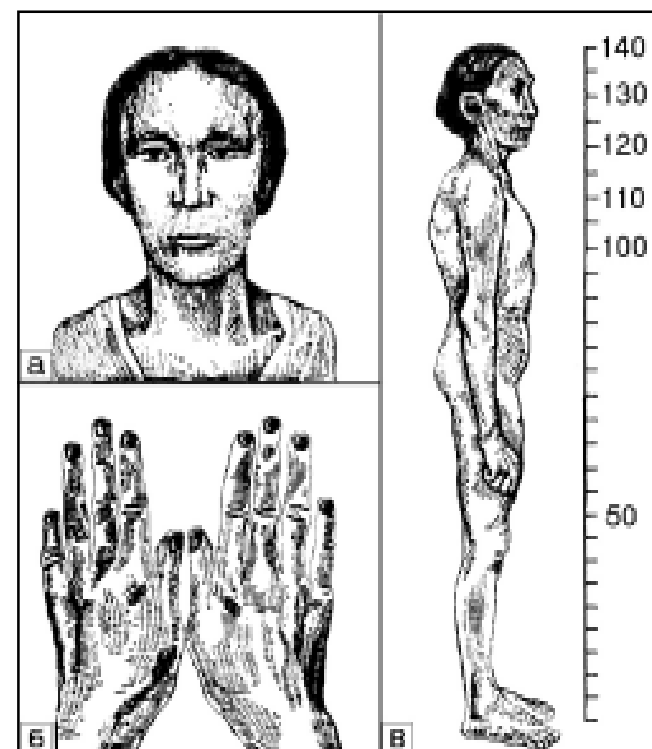


Рис. 11.2. Синдром трисомии Х:

а - аномалии костного скелета лица; б - укорочение кифоза грудного отдела позвоночника (по Е.Ф. Давиденковой).

тием вторичных половых признаков. Больные, как правило, характеризуются высоким ростом, длинными конечностями, недоразвитием гонад, склерозирующей дегенерацией семенных канальцев, вялостью, умственной отсталостью. Иногда интеллект может быть нормальным. При комплексе ХХУ не наблюдается повышенной эмбриональной смертности. Вместе с тем среди перинатально погибших детей ХХУ – комплекс встречается примерно в 10 раз чаще, чем среди живорожденных и выживших детей (рис. 11.3).

*Нехватка X-хромосомы* (синдром Шерешевского-Тернера) встречается с частотой 0,7 на 1000 новорожденных девочек. У больных в ядрах буккального эпителия отсутствует глыбка X-полового хроматина. Больные с этим синдромом низкого роста, с короткой толстой шеей, с кожными складками, небольшой нижней челюстью, дискообразной формой грудной клетки, наблюдается отставание в развитии, бесплодие. Вторичные половые признаки недоразвиты, менструации не наступают. Часто имеется нарушение цветового зрения. Низкая частота встречаемости XO-моносомии объясняется высокой эмбриональной их смертностью (рис. 11.4).

*Нехватка X-хромосомы в наборе ХУ*, т.е. комплекс УО, приводит к гибели организма на эмбриональной стадии развития.

*Из хромосомных перестроек половых хромосом* следует назвать делецию короткого плеча X-хромосомы, проявляющуюся как частичная моносомия по X-хромосоме.

При изменении числа аутосом чаще всего отмечаются следующие синдромы.

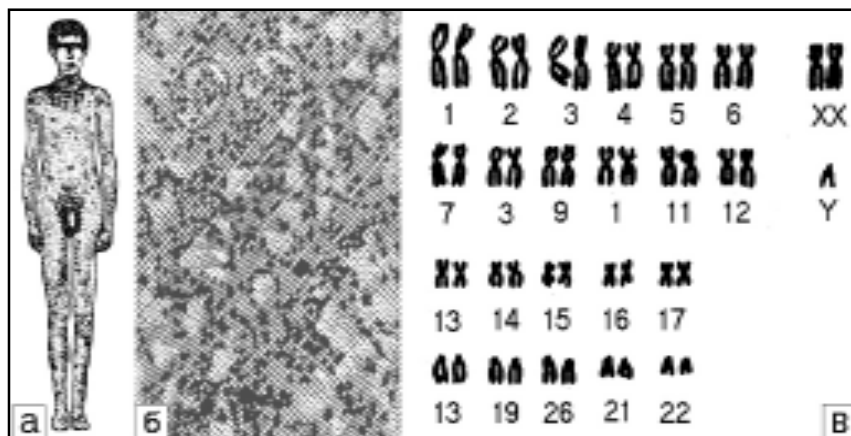


Рис. 11.3. Синдром Клайнфельтера (а) с типичной гистологией семенников (б) и идиограммой (в) (по M.L. Barr, 1948, E. Bergemann).

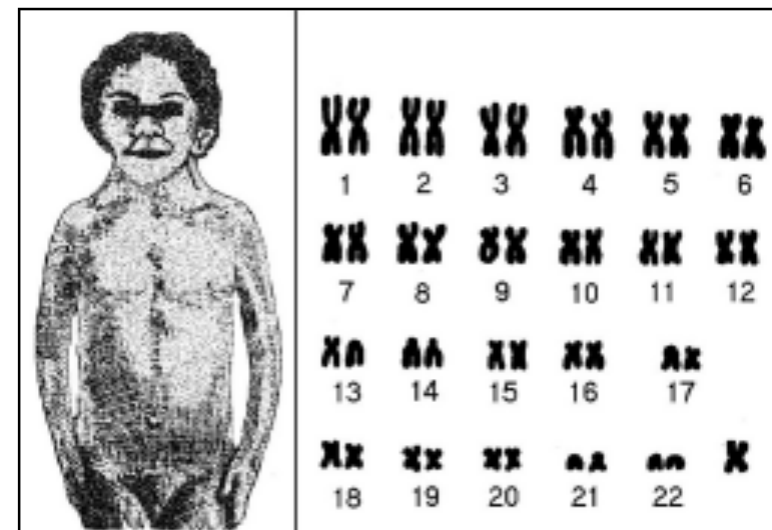


Рис. 11.4. Болезнь Шерешевского-Тернера: девочка с синдромом и ее хромосомный комплекс (по O. Lelong et al.).

*Трисомия по 21 паре хромосом*, или синдром Дауна, характеризуется уменьшенным размером черепа, плоским затылком, косым расположением глаз, отставанием в росте, искривлением мизинца, наличием широкого промежутка между I и II пальцами стопы, несоответствием между ростом туловища и конечностями, недоразвитием половых органов, слабым проявлением вторичных половых признаков, задержкой умственного развития (рис. 11.5). В патогенезе умственной отсталости при трисомии 21 первостепенное значение придается онтогенетической незрелости центральной нервной системы, в частности, недостаточной миелинизации нервных волокон. Около половины больных имеют пороки сердца и крупных сосудов. Синдром Дауна встречается с частотой 1: 700 – 800 рождений. Средний возраст матерей, рождающих младенцев с синдромом Дауна, на 6-8 лет превышает средний возраст матери, рождающей нормального ребенка. Продолжительность жизни лиц с синдромом Дауна значительно сокращена и, как правило, не превышает 21-24 года.

*Трисомия по 18 аутосоме*, или синдром Эдварса, находится по частоте на третьем месте после трисомии 21 и 13. Для синдрома характерны резкое пренатальное недоразвитие и многочисленные пороки костной системы, в частности, лицевой части черепа. Из пороков внутренних органов часто наблюдаются дефекты межжелудоч-





Рис. 11.5. Болезнь Дауна:

а - больной в 13 лет; б - искривление мизинца; в - широкий промежуток между I и II пальцами (по Е.Ф. Давиденковой).

ковой перегородки сердца, пороки клапанов аорты и легочной артерии, у мальчиков – крипторхизм. Больные характеризуются резкой психической отсталостью, аномальной гибкостью суставов фаланг, большей длиной указательного пальца по сравнению со средним, низким расположением ушей, малой нижней челюстью, выступающим затылком. В зависимости от лечения дети могут выжить до года (рис. 11.6).



Рис. 11.6. Ребенок, трисомный по хромосоме из группы 16-18 (по Дж. Эдвардсу и др.).



Рис. 11.7. Ребенок трисомный по хромосоме из группы 13-15 (по К. Патау).

*Трисомия по 13 аутосоме*, или синдром Патау, встречается с частотой 1 : 5000 – 1 : 7000 рождений. При трисомии 13 наблюдается ранняя смертность. В течении первого года жизни погибает 90 % детей. Для синдрома характерны пороки головного мозга и лица (волчья пасть, заячья губа). Другая группа прижизненно-диагностируемых пороков – полидактилия, особенно часто гексодактилия, повышенная гибкость суставов (рис.11.7), дефекты перегородок сердца, незавершенный поворот кишечника, кисты почек, аномалии внутренних половых органов у детей обоего пола, типичны изменения под-

желудочной железы. Часть детей гибнет внутриутробно, что является, вероятно, причиной низкой частоты синдрома среды новорожденных.

*Из перестроек аутосом* чаще всего встречаются делеции 5-й и 18-й аутосом. При делеции короткого плеча 5-й хромосомы Ж. Лежен (1963) описал синдром «кошачьего крика». Крик детей напоминает «мяуканье кошки». Отмечается резкое недоразвитие гортани, микроцефалия, умственная отсталость, монголоидный разрез глаз, низкое расположение ушных раковин, мышечная гипотония, слабо выраженные вторичные половые признаки. Делеция длинного и короткого плеча 18-й хромосомы сопровождается нарушениями строения лица, скелета, внутренних органов, микроцефалией, умственной отсталостью и другими аномалиями.

*Различные транслокации*, обуславливающие развитие хромосомных заболеваний, наблюдаются в следующих вариантах: транслокация 21 хромосомы на 15-ю – болезнь Дауна, кариотип 46 хромосом; транслокации 21 хромосомы на 13-ю, 14-ю; транслокация 21 хромосомы на 22-ю у женщин.

Частота хромосомных аномалий повышается с возрастом матери, начиная с 35 лет.

#### 11.4. ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Современная классификация цитоплазматических или митохондриальных болезней включает 3 группы наследственных заболеваний.

1. Болезни, обусловленные дефектом ядерной ДНК, приводящих к нарушению функционирования митохондрий (дефицит субстратов транспорта, утилизации, нарушение цикла Кребса, окислительного фосфорелирования, дефекты дыхательных цепей, белков, импортируемых в митохондрии).

2. Болезни, обусловленные дефектом ДНК митохондрий (перестройки, точечные мутации структурных и регуляторных генов).

3. Болезни, связанные с интергеномными дефектами (аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные заболевания связанные с множественными делециями ДНК митохондрий).

К митохондриальным болезням, которые могут передаваться только по материнской линии, относят болезнь Кернса-Сейра, синдром Пирсона, наследственная нейропатия зрительных нервов (атрофия Лебера), врожденные миопатии, фиброзо-кистозный остеит Олбрайта, остеохондроматоз Ольера, анэнцефалия, spina bifida.

## Глава XII. ПРИНЦИПЫ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Наиболее распространенным и эффективным подходом к профилактике наследственных болезней является медико-генетическое консультирование. Еще в конце 20-х годов XX века. крупнейший русский генетик и невропатолог С.Н. Давиденков организовал медико-генетическую консультацию при Институте нервно-психиатрической профилактики в Москве и четко сформулировал задачи и методы медико-генетической консультации. В США первый кабинет по медико-генетическому консультированию был организован в 1941г. Дж. Нилом в Мичиганском университете.

С точки зрения организации здравоохранения медико-генетическое консультирование – один из видов специализированной медицинской помощи. Суть консультирования заключается в следующем: 1) определение прогноза рождения ребенка с наследственной болезнью; 2) объяснение вероятности этого события консультирующимся; 3) помощь семье в принятии решения.

Основная причина, которая заставляет людей обращаться к врачу-генетику, – это желание узнать прогноз здоровья будущего потомства относительно наследственной патологии. Как правило, в консультацию обращаются семьи, где имеется ребенок с наследственным или врожденным заболеванием (ретроспективное консультирование) или его появление предполагается (проспективное консультирование) в связи с наличием наследственных заболеваний у родственников, кровнородственным браком, возрастом родителей (старше 35-40 лет), облучением и по другим причинам. Кроме того, врач-генетик помогает лечащему врачу поставить диагноз, используя при дифференциальной диагностике специальные генетические методы. По мнению Н.П.Бочкова, А.Ф.Захарова и В.И.Иванова эффективность консультации как врачебного заключения зависит, в основном, от трех факторов: точности диагноза, точности расчета генетического риска и уровня понимания генетического заключения консультирования.

#### 12.1. ПЕРВЫЙ ЭТАП КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Этот этап начинается с уточнения диагноза наследственного заболевания. Точный диагноз является необходимой предпосылкой любой консультации. При строгом подходе лечащий врач должен с помощью имеющихся в его распоряжении методов уточнить диагноз и определить цель консультации, прежде чем направлять больного к

врачу-генетику. Однако он не всегда может это сделать, потому что необходимо применение специальных генетических методов. В таких случаях врач-генетик помогает лечащему врачу в постановке диагноза.

Анализ контингента обращающихся в консультацию показывает, что в зависимости от точности диагноза можно выделить три их группы: 1) лица, у которых имеется подозрение на наследственное заболевание, но с уверенностью диагноз не поставлен; 2) лица с установленным диагнозом, однако в ходе консультирования возникают сомнения в его точности; 3) лица с правильным диагнозом.

Генеалогическое исследование является одним из основных методов в практике медико-генетического консультирования. Большинство данных анамнеза, а он является главным на первом этапе обследования семьи, необходимо подтверждать объективной медицинской документацией или беседами с другими членами семьи (перекрестное получение сведений). Опыт работы медико-генетических консультаций показал, что генеалогические данные следует получать не меньше, чем от трех поколений родственников по восходящей и боковой линиям (до двоюродных). Совершенно необходимо, чтобы данные были получены о всех членах семьи (здоровых и больных), включая и рано умерших. Желательно указывать возраст проявления патологических расстройств и смерти. При рецессивных заболеваниях следует обязательно применять обследование на гетерозиготность.

В ходе генеалогического исследования может возникнуть необходимость направления пробанда или его родственников на ряд дополнительных клинических исследований. В таких случаях врач-генетик ставит перед другими врачами (невропатологом, эндокринологом, окулистом, дерматологом и др.) конкретную задачу распознавания симптомов заболевания у пробанда или его родственников. Сам генетик не может быть врачом-универсалом в такой степени, чтобы хорошо знать клиническую диагностику свыше 3000 наследственных болезней по разным специальностям.

Генеалогический метод при условии тщательного сбора сведений о членах семьи дает большую информацию для постановки диагноза наследственного заболевания, особенно в тех случаях, когда речь идет о неизвестных формах или о тех формах, для которых не существует точных методов биохимической диагностики. Если в родословной четко прослеживается тип наследования, то консультирование возможно даже при неустановленном диагнозе. В медико-генетической консультации клинико-генеалогический метод применяется во всех случаях без исключения.

В консультации диагноз заболевания уточняется более дифференцировано с генетической точки. Здесь необходимо в первую очередь принимать во внимание возможную генетическую гетерогенность данной наследственной болезни. С прогрессом генетики и медицины все реже приходится говорить о фенокопиях. Дифференциальная диагностика сходных форм уже настолько продвинулась вперед, что понятие фенокопии в первоначальном смысле почти нельзя применять. Например, можно ли серьезно относиться к таким понятиям, как фенокопия глухонемой, слепоты и др.? В то же время врач-консультант должен очень строго подходить к оценке генетической гетерогенности заболевания. К примеру, диагноз мукополисахаридоза или гликогеноза требует уточнения типа этого заболевания, поскольку с генетической точки зрения каждый тип является самостоятельной формой. Консультация не будет правильной, если не уточнен генетический диагноз. Например, мужской гипогонадизм может быть при генных заболеваниях (синдром Рейфенштейна, синдром Кальманна), при хромосомных болезнях (синдром Клайнфельтера), после облучения, инфекций. При этом консультирование должно осуществляться по уточненной форме, а не по гипогонадизму вообще.

Уточнение диагноза в медико-генетической консультации проводится с помощью генетического анализа, что и отличает врача-генетика от других специалистов. Для этого генетик пользуется генеалогическим и цитогенетическим методами, а также использует данные о сцеплении генов, генетики соматических клеток и др. Среди негенетических методов широко используются биохимические, иммунологические и другие параклинические методы, которые помогают постановке точного диагноза.

Цитогенетическое исследование применяется не менее, чем в половине консультируемых случаев. Это связано с оценкой прогноза потомства при установленном диагнозе хромосомного заболевания и с уточнением диагноза в неясных случаях при врожденных пороках развития. И те, и другие случаи часто встречаются в практике консультирования.

Биохимические, иммунологические и другие параклинические методы не являются специфическими для генетической консультации, но применяются также широко, как и при диагностике ненаследственных заболеваний. При наследственных заболеваниях часто возникает необходимость обследования на те же тесты не только пробанда, но и других членов его семьи (составление биохимической или иммунологической «родословной»).

Точные клинический и генетический диагнозы заболевания опре-

деляют последующую стратегию медико-генетического консультирования семьи: установление степени генетического риска и выбор эффективных методов пренатальной диагностики или профилактического лечения.

## 12.2. ВТОРОЙ ЭТАП КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Этап направлен на определение прогноза потомства. В каждом случае, когда диагноз уже уточнен, для определения прогноза врач-генетик формулирует генетическую задачу. В тех случаях, когда возможно применение антенатальной диагностики, снимается необходимость решения генетической задачи, и тогда не надо прогнозировать рождение ребенка с болезнью, а нужно лишь диагностировать заболевание у плода.

Генетический риск определяется двумя способами: 1) путем теоретических расчетов, основанных на генетических закономерностях с использованием методов генетического анализа и вариационной статистики; 2) с помощью эмпирических данных для мультифакториальных и хромосомных болезней, а также для заболеваний с неясным механизмом генетической детерминации. В некоторых случаях оба принципа комбинируются, т.е. в эмпирические данные вносятся теоретические поправки. Сущность генетического прогноза состоит в оценке вероятности появления наследственной патологии у будущих или уже родившихся детей. Консультирование по прогнозу потомства, бывает двух видов: проспективное и ретроспективное. Проспективное консультирование – это наиболее эффективный вид профилактики наследственных болезней, когда риск рождения больного ребенка определяется еще до наступления беременности или в ранние ее сроки. Наиболее часто такие консультации проводятся в следующих случаях: при наличии кровного родства супругов; при неблагоприятном семейном анамнезе, когда по линии мужа или жены имели место случаи наследственной патологии; при воздействии вредных средовых факторов на кого-либо из супругов незадолго до наступления беременности или в первые недели ее (лечебное или диагностическое облучение, тяжелые инфекции, профессиональные вредности и др.). Ретроспективное консультирование – это консультирование после рождения больного ребенка в семье относительно здоровья будущих детей. Это наиболее частые причины обращения в консультации. Методически определение прогноза потомства при заболеваниях с разным типом наследования значительно различается.

### 12.2.1. РАСЧЕТ РИСКА ПРИ МОНОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Все случаи, встречающиеся в практике медико-генетического кон-

сультирования семей с моногенной патологией, условно можно разделить на три группы: генотипы родителей известны, генотипы родителей можно предположить с большой долей вероятности и генотипы родителей не установлены.

В первых двух случаях, если известен тип наследования данного заболевания и по анализу родословной удастся идентифицировать генотипы обоих родителей, то оценка риска сводится к анализу простого менделевского расщепления. Если у пробанда установлена вновь возникшая мутация, то повторный риск для sibсов, исходя из популяционных данных о частоте мутирования, очень незначителен. Им можно пренебречь.

На практике довольно часто встречаются случаи, когда известен генотип одного из родителей. Например, гетерозиготность отца двух больных детей можно считать установленной, и нужно рассчитать риск рождения больного ребенка в его втором браке. Очевидно, что больной может родиться только в том случае, если его мать случайно окажется гетерозиготной носительницей того же заболевания. Вероятность такого события определяется по частоте гетерозигот в популяции ( $2pq$ ), и риск рождения в этом браке больного ребенка равен  $2pq \times 1/4$  ( $1/4$  – вероятность появления рецессивной гомозиготы в браке двух гетерозигот). Подобный принцип расчета применим к любому случаю, когда известен генотип только одного из супругов. Когда речь идет о родственниках больного, вероятность гетерозиготного носительства вычисляется с учетом степени родства с пробандом.

Если точно установить генотипы родителей не удастся, то приходится определять вероятность принадлежности их к различным возможным генотипам, которые могли бы объяснить распределение данного заболевания и состояние уже родившихся детей. Предполагаемые генотипы должны исчерпывать все объяснения, а сумма их вероятностей должна быть равна единице.

Как известно, рождение здорового или больного ребенка не влияет на величину риска для последующих детей. Это правило легко применять, когда генотипы консультирующихся известны. Если же генотип родителей неизвестен, то факт рождения у них больного ребенка может свидетельствовать о том, что они являются гетерозиготными носителями этого заболевания, и наоборот, появление у них здоровых детей снижает такую вероятность.

Расчет риска при моногенных заболеваниях может осложняться из-за следующих обстоятельств.

1. Неточный диагноз у пробанда лишает возможности прогноза и, соответственно, возможности планирования мероприятий по профи-

лактике. Поэтому появление на свет новорожденного с признаками наследственной болезни или аномалиями развития должно служить основанием для проведения хромосомного, биохимического исследований, что может оказать неоценимую услугу в уточнении диагноза, от которого будет зависеть генетический прогноз, например, потомства здоровых sibсов больного.

2. Ряд клинически неразличимых аномалий могут обладать различным типом наследования (генетическая гетерогенность).

3. Пониженная пенетрантность или экспрессивность данных генотипов. При определении медико-генетического прогноза решение вопроса в этих случаях сводится к выяснению, является ли у ребенка аутосомно-доминантная аномалия следствием свежей мутации, либо речь идет о пониженном проявлении гена.

4. Позднее проявление генетической аномалии. В этих случаях довольно часто встречаются ошибки в расчетах генетического риска, так как не вводятся поправки на возраст.

5. Отсутствие достоверных тестов на гетерозиготность, особенно при X-сцепленных заболеваниях.

Решение этих вопросов в значительной степени зависит от успехов в области генетики человека, а также медицины в целом.

#### 12.2.2. РАСЧЕТ РИСКА ПРИ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЯХ

В отличие от моногенных болезней хромосомные аномалии не вызывают больших трудностей для консультирования. Проблема определения повторного риска при хромосомных аномалиях включает: прогноз повторения анеуплоидии, когда у родителей нормальные кариотипы; прогноз при обнаружении мозаицизма у одного из родителей; прогноз при семейных формах структурных аномалий хромосом. В первом обнаружении мозаицизма у кого-либо из родителей пробанда риск для sibсов рассчитывается по формуле:

$$\frac{X}{(2 - X)} \cdot K,$$

где X – доля аномального клеточного клона; K – коэффициент элиминации несбалансированных зигот в эмбриогенезе (при синдроме Дауна K = 1/2). При семейных формах структурных аномалий хромосом можно теоретически рассчитать процентное соотношение различных типов образующихся гамет и зигот. Однако для оценки риска эти расчеты практически малопригодны, в действительности пораженной оказывается значительно меньшая часть потомства, чем теоретически ожидаемая, что объясняется сниженной способностью

несбалансированных гамет к оплодотворению, а также ранней элиминацией несбалансированных зигот в эмбриогенезе. Поэтому и при семейных формах структурных аномалий хромосом риск оценивается по эмпирическим данным. В ряде случаев в усредненные эмпирические данные вносится расчетная поправка на величину перестроенного участка хромосом. Как правило, риск выше при носительстве сбалансированной перестройки у матери, чем у отца. Для распространенных транслокаций эмпирический риск составляет приблизительно 11%, когда носителем является мать, и около 2%, когда носителем является отец. В крайне редких случаях транслокаций типа центрического слияния между двумя гомологичными хромосомами все гаметы будут иметь либо избыток, либо недостаток хромосомного материала. Поэтому теоретический и фактический риск для потомства носителя подобной транслокации равен 100%.

#### 12.2.3. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ ПРИ КРОВНОРОДСТВЕННОМ БРАКЕ

В браках между кровными родственниками, имеющими общих предков в трех или четырех предшествующих поколениях, значительно чаще рождаются дети с аутосомно-рецессивными заболеваниями. Это объясняется тем, что родственники могут быть гетерозиготными носителями одного и того же рецессивного гена, полученного ими от общего предка. Вероятность такого события тем выше, чем ближе родство супругов. Оценка риска при кровнородственном браке зависит от наличия или отсутствия в родословной аутосомно-рецессивных заболеваний. В первом случае четко устанавливается наследственная отягощенность данной семьи определенным заболеванием, и риск рассчитывается конкретно для этого заболевания с учетом коэффициента инбридинга. Однако в большинстве случаев в семье нет указаний на какое-либо заболевание. Тогда для оценки риска рождения ребенка с рецессивным заболеванием используется полуэмпирическая формула:

$$P = 1/2 Fd,$$

где F – коэффициент инбридинга; d – среднее число патологических генов в гетерозиготном состоянии у каждого человека в популяции. Величина d, как установлено в ряде генетических исследований, равняется: 4-5 (Фогель Ф., Мотульски А., 1979), т.е. каждый человек в популяции является гетерозиготным носителем 4-5 генов, вызывающих в гомозиготном состоянии заболевание. По такой же формуле можно рассчитать вероятность мертворождений и ранней детской смертности в потомстве при кровнородственных браках.

Помимо носительства генов рецессивных заболеваний, каждый человек является носителем 2-3 летальных эквивалентов с рецессивным эффектом.

Необходимо помнить, что все приведенные расчеты отражают увеличение общепопуляционного риска за счет кровного родства супругов. Поэтому рассчитанные величины риска для итоговой оценки должны суммироваться с общепопуляционным фоновым риском. Например, когда при кровнородственном браке в родословной выявлено рецессивное заболевание, суммарный риск складывается из риска для данного заболевания, риска для других рецессивных заболеваний, риска перинатальной смертности и общепопуляционного риска.

#### **12.2.4. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ ПРИ МУТАГЕННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ**

Основой медико-генетического консультирования при мутагенных воздействиях служат, с одной стороны, экспериментальные данные по индуцированному радиационному и химическому мутагенезу и, с другой стороны, прямой анализ эффектов мутагенных факторов на наследственность у лиц, подвергшихся воздействию. Ход медико-генетического консультирования и принципиальное заключение не различается в зависимости от того, проводится консультирование при наличии больного ребенка в семье или проспективно.

Врач-генетик должен отчетливо представлять разницу между индивидуальным и популяционным риском от воздействия мутагенными факторами и именно с этих позиций делать медико-генетическое заключение. Суть дела заключается в том, что несущественный риск для одного индивида оказывается существенным для общества, если мутагенному воздействию подвергается большая популяция или все человечество.

Научный комитет по радиации при ООН проанализировал все данные по генетическим опасностям ионизирующих излучений. Доза, удваивающая число спонтанных мутаций для человека, при остром облучении составляет не менее 0,3-1,5 Гр, а при хроническом – не менее 1,0-1,5 Гр. Такие дозы получают только в результате несчастных случаев или при очень длительном стаже работы, когда репродуктивный период человека уже заканчивается.

Анализ потомства лиц, перенесших атомные бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки, не показал заметного повышения частоты рождения с наследственной патологией (Схилл В., 1981). Согласно этим данным, удваивающая доза радиации у человека составляет свыше 2 Гр. Не доказаны также прямые генетические эффекты в зароды-

шевых клетках у профессиональных рабочих, контактирующих с химическими веществами. Отсюда можно сделать вывод, что медико-генетическое заключение по прогнозу рождения ребенка с наследственной патологией у лиц, подвергавшихся воздействию мутагенами, может быть положительным. Даже при значительных дозах облучения или воздействиях химическими веществами, близких к стерилизующему эффекту, дополнительный риск появления у ребенка доминантного или хромосомного заболевания составит не более 1%, а это ни в коем случае не изменит общей рекомендации при медико-генетическом консультировании. Спонтанный риск для этих же заболеваний составляет 1-2%, а в целом по наследственной патологии не менее 5%. Суммарный риск (основной и дополнительный) относится к категории низкого.

При медико-генетическом консультировании иногда возникают вопросы о тератогенных воздействиях факторов окружающей среды. Строго говоря, они не относятся к компетенции и обязанности врача-генетика. Квалифицированные ответы на них должны давать акушеры, исходя из современных данных эмбриологии и тератологии человека.

#### **12.3. ТРЕТИЙ ЭТАП КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ**

Этот этап является заключительным. После постановки диагноза у пробанда, обследования родственников, решения генетической задачи по определению генетического риска врач-генетик должен письменно изложить заключение, объяснить семье в доступной форме смысл генетического риска или сущность пренатальной диагностики и помочь ей в принятии решения.

Принято считать специфический генетический риск до 5% низким, до 10% – повышенным в легкой степени, до 20% – средним и выше 20% – высоким. Можно пренебречь риском, не выходящим за пределы повышенного в легкой степени, и не считать его противопоказанием к дальнейшему деторождению даже в тех случаях, когда отсутствуют какие-либо возможности проведения пренатальной диагностики в связи с предполагаемой аномалией. Лишь генетический риск средней степени расценивается как противопоказание к зачатию или как показание к прерыванию беременности, если семья не хочет подвергаться риску. При возможности пренатальной диагностики заболевания вопрос о деторождении решается положительно.

Заключительный этап консультирования требует самого внимательного отношения. Как бы ни совершенствовались методы расчета риска (эмпирического или теоретического), как бы полно ни внедря-

лись достижения медицинской генетики в работу консультаций, в том числе методы пренатальной диагностики, нельзя получить желаемого эффекта от консультирования, если обратившиеся неправильно поймут объяснение врача-генетика. Семье всегда представляется свободный выбор и право самостоятельно решать вопрос о деторождении (воздержаться от зачатия или прервать беременность). Однако врачу-консультанту всегда нужно быть уверенным, что заключительная беседа понята консультируемыми. Они должны уйти из консультации с достаточно ясными представлениями о возможных исходах будущих беременностей.

Для достижения цели консультации, при беседе следует учитывать образование, экономическое обеспечение в семье, структуру личности супругов, их взаимоотношения между собой и родственниками. Многие обратившиеся приходят в консультацию неподготовленными к восприятию информации о наследственных болезнях и генетических закономерностях. Одни склонны чувствовать вину за случившееся несчастье и страдают от комплекса неполноценности, другие – вполне серьезно доверяют прогнозам, основанным на «рассказах знакомых», третьи – приходят в консультацию с нереальными запросами или ожиданиями в связи с тем, что они были неправильно информированы о возможностях генетической консультации. Только после того, как у консультирующихся будут сняты все отрицательные эмоции, можно переходить к объяснению конкретного риска. При этом необходимо иметь в виду, что все консультирующиеся хотят иметь ребенка. Это значительно увеличивает профессиональную ответственность врача-генетика. Каждое его неточно сказанное слово может интерпретироваться в том направлении, в котором настроены родители. Если родители сильно опасаются иметь больного ребенка (но хотят иметь здорового), то каждое неосторожное слово со стороны врача об опасности усиливает этот страх, хотя на самом деле риск может быть небольшим. Иногда, наоборот, желание иметь ребенка настолько сильно, что даже при большом риске родители принимают решение о деторождении, потому что врач сказал о некоторой вероятности появления здорового ребенка. При объяснении генетического риска в каждом случае должна указываться общая популяционная частота рождения детей с аномалиями, которая составляет не менее 4-5%.

Манера толкования должна быть приспособлена к каждому случаю. Консультант должен учитывать, что на восприятие информации консультируемыми влияет уровень умственного развития, степень родства их с пробандом, состояние пробанда в момент консультации

(жив, умер, находится в доме социального обеспечения, живет в семье), возможность раннего выявления заболевания и лечения, возможность пренатальной диагностики и т.п.

Консультацию целесообразно проводить не раньше, чем через 3-6 мес. после постановки диагноза наследственного заболевания, так как в этот период происходит адаптация к возникшей ситуации в семье и какая-либо информация о будущих детях плохо воспринимается. Консультация должна быть растянута во времени, и ее следует осуществлять по ступеням для лучшего усвоения получаемых сведений. Следует больше времени отводить беседе с консультируемыми, особенно, если это возможно, при домашнем визите.

Принятие консультируемыми решения о дальнейшем деторождении – это выбор одного из двух альтернативных решений: иметь ребенка или отказаться от деторождения. Он является наиболее ответственным этапом консультирования. Нередко супруги не могут принять самостоятельного решения, не могут оценить значение всех факторов и обращаются к врачу с просьбой о совете. В этом случае совет врача-консультанта не должен быть категоричным, его необходимо преподнести как рекомендацию, как наиболее верное направление действий в сложившейся ситуации. Врач должен провести консультацию таким образом, чтобы обратившиеся сами осознанно приняли решение, подсказанное им консультантом. Не вызывает сомнения, что чем тяжелее наследственная болезнь, тем настоятельнее врач должен рекомендовать отказ от деторождения. При одной и той же болезни, при одной и той же вероятности появления больного ребенка разная обстановка в семье (обеспеченность, отношения супругов, родственников и т.д.) требуют разных подходов к объяснению риска. В любом случае принятие решения о деторождении остается за семьей.

## **Глава XIII. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ**

### **13.1. ОНТОГЕНЕЗ, ЕГО ТИПЫ И ПЕРИОДЫ**

*Индивидуальное развитие или онтогенез (греч. onthos – существующее, genesis – развитие) – это процесс развития живого существа с момента его возникновения до смерти. При половом размножении жизнь новой особи начинается с момента образования зиготы.*

Еще в античном мире сложились два противоположных взгляда

на причины, лежащие в основе индивидуального развития. Гиппократ полагал, что в яйце или теле матери должен находиться маленький полностью сформированный организм. Такие представления позже стали называться преформизмом (лат. *praeformo* – заранее образую). Первые микроскописты XVII в. (Сваммердам Я., Мальпиги М., Левенгук А. и др.) полагали, что зародыш находится в уже сформированном состоянии в яйце (овизм) или семени (анималькулизм). В процессе развития происходит лишь увеличение в размерах. В дальнейшем идеи преформизма развивались Ш. Боннэ, Л. Спалланцани и др. Противоположные взгляды, согласно которым организм развивается из гомогенной бесструктурной массы, впервые были высказаны Аристотелем. В дальнейшем это направление получило название эпигенеза (греч. *epi* – после + *genesis* – происхождение). Благодаря трудам К. Вольфа (1734-1794) концепция эпигенеза победила и способствовала развитию эмбриологии.

К. Бэр (1792-1876) своими исследованиями еще в 1828г. показал несостоятельность как преформизма, так и эпигенеза. Он рассматривал онтогенез не как предобразование, не как новообразование структур, а как их преобразование, что вполне согласуется с современными представлениями.

Выяснение конкретных клеточных и системных механизмов преобразований составляет основную проблему современной биологии развития, изучающей способы генного контроля онтогенеза и особенности реализации генетической программы в фенотип в зависимости от условий существования. Важными являются исследования конкретных механизмов роста и морфогенеза – пролиферации (размножение клеток), дифференцировки клеток, дистантных взаимодействий клеток, тканей и органов, т.е. гуморальных и нервных механизмов онтогенеза.

Индивидуальное развитие определяется системой генотипа, в которой запрограммированы специфичность, время, место и последовательность действия генов. Онтогенез является следствием и отражением истории вида, закрепленной в генотипе. Существуют два основных типа онтогенеза: *личиночный* и *прямой*.

*Личиночный онтогенез* характеризуется тем, что организм в своем развитии имеет одну или несколько личиночных стадий, прежде чем сформируется в половозрелую особь. Личинка ведет самостоятельный образ жизни, имеет ряд провизорных (временных) органов. Этот тип развития сопровождается метаморфозом (греч. *metamorphosis* – превращение) с полным (яйцо-личинка-куколка-имаго) и неполным (яйцо-личинка-имаго) превращением.

*Прямой онтогенез* характеризуется тем, что после выхода из яйцевых оболочек или утробы матери рождается на свет организм, похожий на взрослую особь. Этот тип характерен для животных, яйца которых богаты желтком (рыбы, птицы, пресмыкающиеся). Исключение составляют млекопитающие. Их яйцеклетки бедны желтком, и все жизненные функции зародыша осуществляются через материнский организм. При прямом развитии зародыш имеет также специальные провизорные органы, получившие название зародышевых оболочек (желточный мешок, амнион, хорион, аллантоис). Прямой тип также представлен двумя видами (неличиночное и внутриутробное развитие).

Онтогенез делят на два периода развития: эмбриональный и постэмбриональный.

### 13.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Эмбриональный период (греч. *embryon* – зародыш) начинается с момента образования зиготы и заканчивается выходом нового организма из яйцевых оболочек или моментом рождения. В эмбриональном периоде различают: оплодотворение и образование зиготы, дробление и образование бластулы (бластоцисты), гаструляцию, гистогенез и органогенез, системогенез. Зародыш человека и млекопитающих до образования зачатков органов называют эмбрионом, а с девятой недели – плодом.

*Оплодотворение и период образования зиготы* мы уже рассмотрели в гл. IV.

*Зигота* – одноклеточная стадия развития нового организма, образующаяся в результате слияния сперматозоида с яйцеклеткой. В зиготах асцидий, земноводных, млекопитающих и человека выявлены значительные перемещения цитоплазмы, в результате чего определяются участки, из которых в дальнейшем развиваются те или иные органы и ткани (ооплазматическая сегрегация). Одновременно появляется четко выраженная билатеральная симметрия. У ряда видов животных в зиготе осуществляется синтез белков, матрицей для которых служит на начальных стадиях развития иРНК, синтезированная во время оогенеза.

*Дробление* – деление зиготы путем митоза. Деление зиготы называют дроблением. Характер дробления зиготы обусловлен типом яйцеклетки. Оно может быть полное (равномерное и неравномерное) и неполное или частичное (дискоидальное и поверхностное) (рис. 13.1).

Полное равномерное дробление наблюдается у изолецитальных яиц (яйца голотурии, ланцетника). После оплодотворения вначале делится надвое ядро зиготы, а затем и цитоплазма. На зиготе появ-



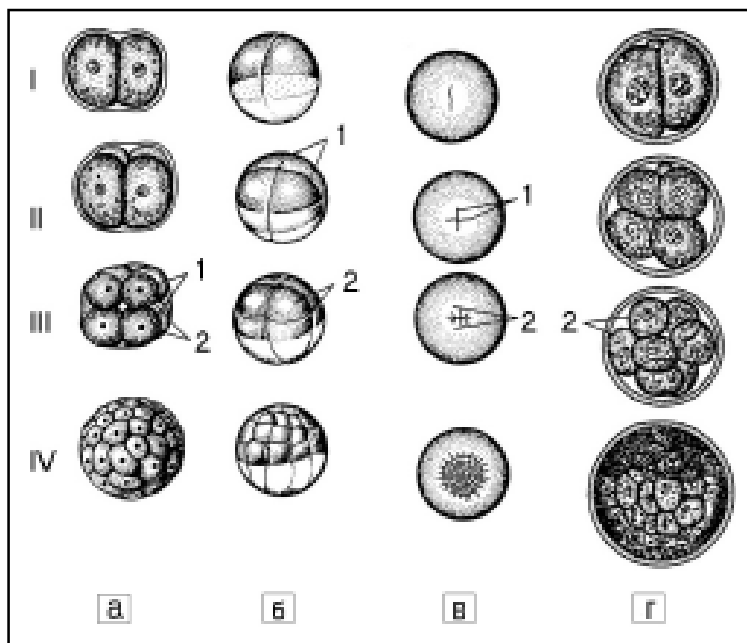


Рис. 13.1. Дробление у хордовых животных с разными типами яйцеклетки: а - ланцетник; б - лягушка; в - птица; г - млекопитающее; 1 - два blastomeres; II - четыре blastomeres; III - восемь blastomeres; IV - morula; 1 - борозды дробления; 2 - blastomeres (по Н. Ярыгину, 1997, с изменениями).

ляется борозда, которая распространяется от анимального полюса к вегетативному, т.е. по меридиану. Эта борозда дробления делит зиготу на две клетки, называемые шарами дробления или blastomeres (греч. blastos – росток, meros – часть). Вслед за этим ядра blastomeres делятся вновь, а на поверхности зародыша возникает вторая борозда дробления по меридиану перпендикулярно к первой и делит зародыш на 4 blastomeres. Третья борозда проходит по экватору зародыша и делит его на 8 blastomeres. В дальнейшем наблюдается закономерное чередование меридионального и экваториального дробления, и количество blastomeres увеличивается в геометрической прогрессии: 2; 4; 8; 16; 32; 64; 128 и т.д.

Полное неравномерное дробление характерно для телолецитальных яиц с умеренным количеством желтка в них. Примером такого дробления может служить дробление зиготы лягушки. Первая и вторая борозды дробления проходят по меридиану и делят яйцо на 4 одинаковых blastomeres. Третья экваториальная борозда смещена к

анимальному полюсу, в связи с чем возникают blastomeres неодинаковой величины: микромеры на анимальном и макромеры на вегетативном полюсе. Последние содержат большее количество желтка, являющегося инертным питательным материалом, задерживающим дробление. По той же причине нарастание числа blastomeres не может быть выражено геометрической прогрессией.

У млекопитающих и человека желтка в яйцах мало, дробление у них полное, но неравномерное. В различных blastomeres оно идет с разным ритмом, можно наблюдать стадии 2, 3, 5, 7, 9 и т.д. blastomeres. Одни из них (светлые) располагаются на периферии, другие (темные) находятся в центре. Из светлых blastomeres образуется окружающий зародыш трофобласт (греч. trophe – пища + бласт). Клетки трофобласта обладают способностью растворять ткани, благодаря чему зародыш внедряется в стенку матки. Далее клетки трофобласта отслаиваются от клеток зародыша и образуют полый пузырек. В результате дальнейшего дробления зародыш принимает форму диска, который располагается на внутренней поверхности трофобласта.

При дискоидальном дроблении первая и вторая борозды дробления проходят по меридиану перпендикулярно друг к другу. Образующиеся на анимальном полюсе борозды делят лишь небольшой участок зиготы, в то время как большая ее часть, перегруженная желтком, остается неразделенной. Третья, экваториальная борозда сильно смещена к анимальному полюсу. В итоге дробится только анимальная часть зиготы, и образуется зародыш в виде диска. Дискоидальное дробление наблюдается у некоторых моллюсков, рыб, пресмыкающихся, птиц.

Поверхностное дробление характерно для центролецитальных зигот членистоногих. Дробление начинается с многократного дробления ядра, расположенного в центре яйца среди желточной массы. Образовавшиеся при этом ядра перемещаются к периферии, где расположена бедная желтком цитоплазма. Последняя распадается на blastomeres. В конечном итоге образуется один слой blastomeres, окружающих желточную массу.

Несмотря на особенности дробления у разных организмов, у большинства оно завершается стадией развития, называемой бластулой. Это один из многочисленных показателей общности происхождения животного мира и один из примеров параллелизма в эволюционном развитии структур. По мере дробления между blastomeres накапливается жидкость – продукт жизнедеятельности клеток, образуется полость дробления, которая в итоге превращается в полость бластулы – бластоцель. Слой клеток стенки бластулы называется бласто-

дермой. Начиная с бластулы, клетки зародыша принято называть не бластомерами, а эмбриональными клетками. Стадию бластулы или однослойного зародыша проходят все виды животных.

*Гаструляция* – процесс образования двухслойного зародыша. По окончании дробления зародыши всех многоклеточных животных вступают в период образования зародышевых листков или слоев. При этом из однослойного зародыша (бластулы) развивается двухслойный – гастрюла (греч. gaster – желудок). Процесс образования двухслойного зародыша получил название гаструляции. Различают четыре типа гаструляции: инвагинация, иммиграция, эпиболия и деляминация (рис. 13.2).

*Инвагинация*, или впячивание, наблюдается у животных с изолецитальным типом яиц (голотурия, ланцетник). Вегетативный полюс бластулы впячивается внутрь. Это приводит к тому, что противоположные полюса бластодермы почти смыкаются, так что бластоцель либо исчезает, либо от него остается небольшая щель. В результате возникает двухслойный зародыш, наружной стенкой которого является первичная эктодерма (греч. ectos – находящийся снаружи), а внутренней – первичная энтодерма (греч. endos – находящийся внутри).

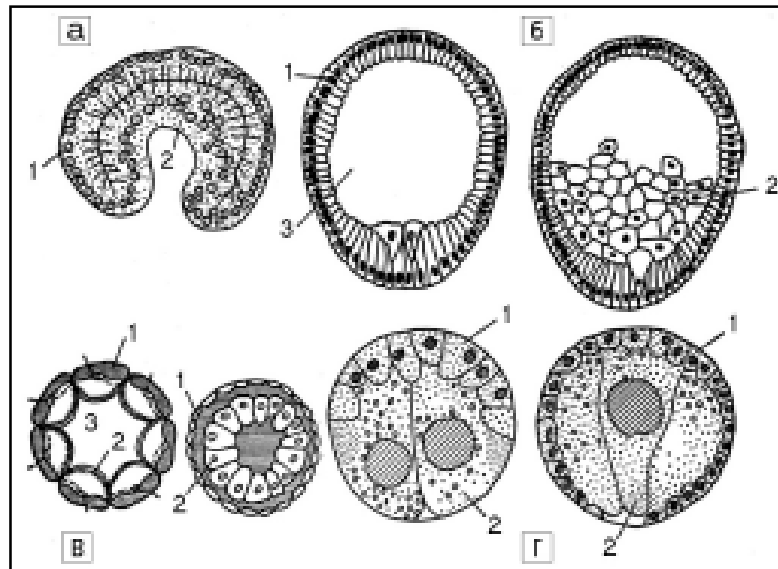


Рис. 13.2. Типы гаструл:

а - инвагинационная гастрюла; б - иммиграционная гастрюла; в - деляминационная гастрюла; г - эпиболическая гастрюла; 1 - эктодерма; 2 - энтодерма; 3 - бластоцель (по Б.Н. Токину).

Впячивание образует первичный кишечник – архентерон, или гастроцель. Отверстие, при помощи которого он сообщается с наружной средой, называется первичным ртом или бластопором.

Судьба бластопора у разных животных различна. У моллюсков, членистоногих и червей бластопор превращается в definitivoный рот взрослого организма. Такие животные называются первичноротыми (Protostomia). У иглокожих и хордовых рот возникает на переднем конце, на брюшной стенке, в результате особых формообразовательных процессов (впячивание эктодермы, прободение стенки средней кишки), а бластопор превращается или в анальное отверстие, или в нервно-кишечный канал, находящийся на заднем конце эмбриона. Эти животные называются вторичноротыми (Deuterostomia).

*Иммиграция* (лат. immigro – вселяюсь), или гаструляция путем выселения, была описана И.И. Мечниковым у зародышей медуз. Отдельные клетки бластодермы мигрируют в бластоцель, и из них формируется внутренний слой. Возникает двухслойный зародыш: наружный слой – эктодерма и внутренний слой – энтодерма. Эти слои окружают полость первичной кишки – гастроцель (архентерон).

*Эпиболия* (греч. epibole – накидывание), или гаструляция путем обрастания, наблюдается у животных, имеющих телолецитальные яйца, богатые желтком (пресмыкающиеся, птицы). При этом способе гаструляции мелкие клетки анимального полюса, размножаясь быстрее, обрастают и покрывают снаружи крупные, богатые желтком клетки вегетативного полюса, которые становятся внутренним слоем.

*Деляминация* (лат. delamino – разделяю на слои), или гаструляция путем расщепления, наблюдается у кишечнополостных. При деляминации бластомеры зародыша делятся параллельно его поверхности, образуя наружный и внутренний зародышевые листки. Этот тип образования гастрюлы впервые был описан И.И. Мечниковым у кишечнополостных (сцифомедузы).

Следует помнить, что часто имеет место смешанный тип гаструляции, который зависит от типов яйцеклетки и бластулы, а также способов дробления и гаструляции (табл. 13.1).

На стадии двух зародышевых листков заканчивается развитие губок и кишечнополостных. У всех животных, относящихся к более организованным типам, развивается еще третий зародышевый листок, называемый мезодермой (греч. mesos – средний, derma – кожа), который образуется между экто- и энтодермой. Мезодерма имеет двойственное происхождение. Одна ее часть мезенхима (мезо + греч.

**Табл. 13.1** Сравнительная эмбриология позвоночных.

Вид организмов	Тип яйцеклетки	Способ дробления	Тип бластулы	Способ гаструляции
Ланцетник	Олигоцелальные, первично изолецитальные	Полное равномерное	Целобластула	Инвагинация
Амфибии	Полилецитальные, умеренно телелецитальные	Полное неравномерное	Амфибластула	Инвагинация и эпибolia
Птицы	Полилецитальные, резко телелецитальные	Неполное неравномерное	Дискобластула	Деляминация и иммиграция
Млекопитающие и человек	Олиголецитальные, вторично изолецитальные	Неполное неравномерное, асинхронное	Бластоциста	Деляминация и иммиграция

enchyma – ткань) имеет вид рыхлой массы клеток, выселяющихся поодиночке из других зародышевых листков (из энтодермы у низших многоклеточных, у хордовых – из клеток эктодермы). Зачаток мезенхимы образуется уже у гребневиков. Вторая часть (мезобласт) возникает позже мезенхимы. В онтогенезе он может развиваться двумя путями: телобластически (греч. thelos – конец) или энтероцельно (греч. etnos – внутри, koiloma – полость) (рис. 13.3). Первый путь характерен для Protostomia, второй для – Deuterostomia.

При *телобластическом* пути мезобласт возникает путем врастания многоклеточных зачатков с двух сторон от бластопора или путем внедрения в этих же местах двух крупных клеток – телобластов. В дальнейшем в мезодермальных тяжах появляется щель, превращающаяся в конце концов во вторичную полость. *Энтероцель-*

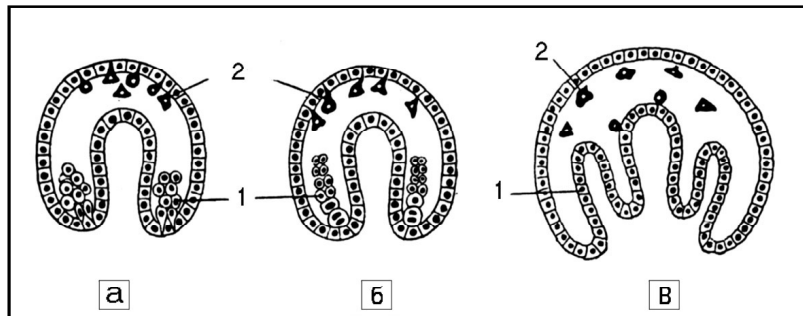


Рис. 13.3. Способы образования мезодермы:

а - путем миграции клеток из губ бластопора; б - путём миграции клеток из двух телобластов; в - путём invagination мезодермальных карманов; 1 - зачаток мезобласта; 2 - зачаток мезенхимы (по В. Шимкевичу).



Рис. 13.4. Схема дифференцировки клеток у позвоночных (по В.Н. Willier).

*ный* путь характерен для позвоночных. Мезобласт отщипывается от стенки первичной кишки в виде ряда парных мезодермальных мешков. Полость мешков (остатки архентерона) превращается в особую полость – целом, т.е. вторичную полость тела, которая может подразделяться на сегменты. У всех животных, которым свойствен целом, начало полым целомическим мешкам дает мезодерма. Целомические мешки формируются симметрично по бокам кишечника. Стенка мешка, обращенная в сторону кишечника, называется спланхноплеврой (греч. splanchna – внутренности, pleura – бок), а в сторону эктодермы зародыша – соматоплеврой (греч. soma, somatos – тело + плевра). Таким образом, в ходе развития зародыша формируются различные полости, имеющие важное морфогенетическое и функциональное значение. Сначала формируется первичная полость тела – бластоцель, затем возникает гастроцель, и, наконец, целом. При образовании гастроцеля и целома бластоцель все более уменьшается, и от нее остаются лишь щели в промежутках между стенками кишки и целома, которые в дальнейшем превращаются в полости кровеносной

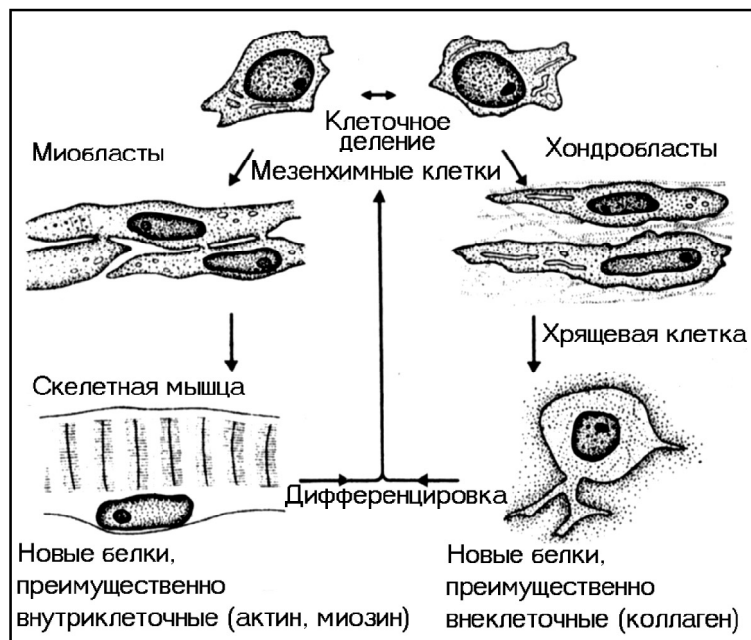


Рис. 13.5. Дифференцировка неспециализированных клеток мезодермы (мезенхимы) в клетки двух типов - мышечных и хрящевых (по С.Н. Waddington).

системы. Гастроцель со временем превращается в полость средней кишки. При энтероцельном способе обособления мезодермы и целома за счет гастроцеля возникает и вторичная полость тела.

Образование отдельных органов составляет основное содержание эмбрионального периода. Зародышевые листки, контактируя и взаимодействуя друг с другом, обеспечивают взаимоотношения между различными группами клеток, которые стимулируют их развитие в определенном направлении, т.е. проявляется эмбриональная индукция – важнейшее следствие взаимодействия между зародышевыми листками.

Дифференцированный на три листка зародышевый материал дает начало всем тканям и органам развивающегося зародыша (рис. 13.4). За счет *эктодермы* образуются покровы тела (эпидермис и его производные, кожные железы, эмаль и кутикула зубов и т.д.). Часть *эктодермы*, погружаясь внутрь, дает начало всей нервной системе. У многих животных *эктодерма* образует переднюю и заднюю кишку. За счет *энтодермы* формируются эпителий средней кишки и ее пищеварительные железы, эпителий дыхательной системы (жаберно-

го отдела и легких). За счет клеток *мезодермы* формируются все мышечные ткани, все виды соединительной, хрящевой, костной тканей, каналы выделительных органов, брюшина полости тела, кровеносная система, часть тканей яичников и семенников (рис. 13.5).

Начало органогенеза называют периодом *нейруляции*. Нейруляция охватывает процессы формирования нервной пластинки и замыкания ее в нервную трубку. Параллельно формируются хорда и вторичная кишка, а лежащая по бокам от хорды мезодерма расщепляется на сегментированные парные структуры – *сомиты*. Вначале неспециализированная спинная *эктодерма* под влиянием индукционного воздействия со стороны хордомезодермы превращается в нервную пластинку. Вскоре ее боковые края приподнимаются, образуя нервные валики, края которых в дальнейшем смыкаются, формируется замкнутая нервная трубка с каналом внутри – *невроцелем* (см. рис. 13.8).

*Мезодерма*, лежащая по бокам от хорды, подразделяется на дорсальную и вентральную области. Дорсальная часть сегментирована и представлена парными *сомитами*. Вентральная часть мезодермы называется боковой пластинкой. Сомиты соединены с боковой пластинкой промежуточной мезодермой в виде сегментированных ножек *сомитов*.

### 13.3. ЗАРОДЫШЕВЫЕ ОБОЛОЧКИ И ИХ РОЛЬ ВО ВЗАИМООТНОШЕНИЯХ ОРГАНИЗМА МАТЕРИ И ПЛОДА

В процессе эмбрионального развития у позвоночных формируется ряд зародышевых оболочек за счет листков ткани, вырастающих из самого эмбриона.

Самая примитивная из них – *желточный мешок*, появляющийся впервые у рыб. Желточный мешок *энтодермального* происхождения представляет мембрану, пронизанную сетью кровеносных сосудов, расположенную снизу под эмбрионом вокруг желтка, и служит для переноса питательных веществ из желтка к зародышу. Он непосредственно связан с кишечной трубкой зародыша. Желточный мешок имеет большое значение у рептилий и птиц, яйца которых содержат много желтка. У млекопитающих и человека желточный мешок образуется и отвечает за формирование первичных половых клеток (*гонобластов*), первичных клеток крови и за образование первых кровеносных сосудов.

У рептилий, птиц и млекопитающих в процессе эволюции развились еще специальные зародышевые оболочки, служащие для защиты и питания эмбриона – *амнион*, *хорион* и *аллantoис* (рис. 13.6).

*Амнион* (греч. *amnion*, *amnis* – река) развивается из внутреннего листка первоначальной складки тела. Пространство, образующееся

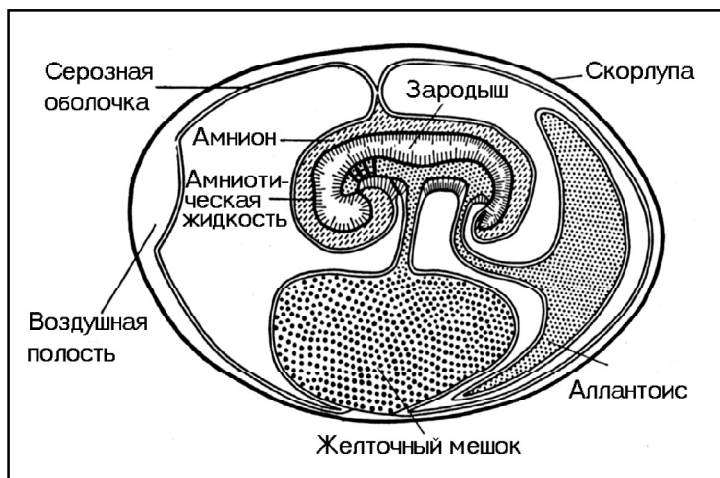


Рис. 13.6. Провизорные органы амниот на примере развития зародыша птицы (по В. Шимкевичу).

между эмбрионом и амнионом, называют амниотической полостью. Оно заполняется жидкостью, выделяемой эмбрионом и амнионом. Амниотическая жидкость предотвращает потерю эмбрионом воды, служит защитной подушкой и создает возможность эмбриону для некоторой подвижности.

**Хорион** (греч. chorion – послед) образуется из наружного листка первоначальной складки тела. У птиц хориона нет (замещен на серозную оболочку), у рептилий хорион соприкасается с внутренней поверхностью скорлупы яйца, а у млекопитающих примыкает к стенкам матки. У человека и высших млекопитающих хорион у наружного конца пуповины образует пальцевидные выросты – ворсинки, врастающие в ткань матки. Эти ворсинки вместе с тканями стенки матки, в которую погружены, образуют *плаценту* – орган, при помощи которого эмбрион получает пищу, кислород и освобождается от углекислоты и продуктов диссимиляции. По мере развития плода плацента тоже растет, обеспечивая непрерывное взаимодействие организма матери и плода.

**Аллантоис** (греч. allantoeides – колбасовидный) представляет вырост пищеварительного тракта. У рептилий и птиц аллантоис служит местом накопления азотистых отходов метаболизма. Аллантоис сливается с хорионом, образуя хорион-аллантоисную оболочку, богатую кровеносными сосудами, через которую эмбрион поглощает кислород, отдает углекислоту и выделяет продукты обмена.

У человека аллантоис невелик, от него идут кровеносные сосуды к плаценте, а желточный мешок входит в состав пупочного канатика. По мере роста эмбриона, желточного мешка и аллантоиса, суживаются края амниотических складок, сближаются и образуют трубку – пупочный канатик (пуповина), которая, таким образом, содержит аллантоис, желточный мешок и крупные кровеносные сосуды. Через эти сосуды эмбрион получает питание от организма матери.

### 13.4. ВНУТРИУТРОБНОЕ РАЗВИТИЕ ЧЕЛОВЕКА

Эмбриональное развитие человека можно разделить на начальный период (1-я неделя развития), зародышевый период (2-8-я неделя развития) и плодный период, завершающийся актом рождения ребенка.

Дробление зиготы человека характеризуется рядом особенностей. Борозда первого дробления проходит через полюса зиготы, причем один из бластомеров крупнее другого, что указывает на неравномерность дробления. Бластомеры вступают в следующее деление асинхронно, поскольку борозда дробления проходит по меридиану, перпендикулярно к первой. В результате возникает стадия трех бластомеров. Благодаря асинхронному дроблению могут возникать стадии с нечетным числом бластомеров (5, 7, 9 и т.д.). В процессе дробления на 3 сутки образуется скопление бластомеров, называемое морулой. На 4-е сутки на стадии 58 бластомеров внутри морулы появляется жидкость. Бластомеры выдавливаются на периферию. Внутри образуется полость (бластоцель). Зародыш превращается в бластоцисту. В бластоцисте выделяют трофобласт (наружный слой клеток) и зародышевый узелок или эмбриобласт (внутренняя клеточная масса). Эмбриобласт оттесняется жидкостью к одному из полюсов бластоцисты. Позднее из трофобласта разовьется хорион, а из эмбриобласта – сам зародыш (рис. 13.7).

Примерно на 6-7-ые сутки после оплодотворения зародыш, свободно плававший в полости матки уже в течение 2-3-х суток, готов к погружению в слизистую оболочку (имплантации). Клетки трофобласта, вступив в контакт с материнскими тканями, быстро размножаются, разрушая при этом слизистую матки. За счет трофобласта образуются два слоя – внутренний (цитотрофобласт) и наружный (синцитиотрофобласт). Одновременно происходит уплощение зародышевого узелка (эмбриобласта). Последний превращается в двухслойный зародышевый щиток, происходит гаструляция. Нижний слой щитка (гипобласт или первичная эктодерма) полностью расходуется на образование внезародышевой энтодермы. Она вместе с трофобластом образует первичный желточный мешок млекопитающих. Эти процессы

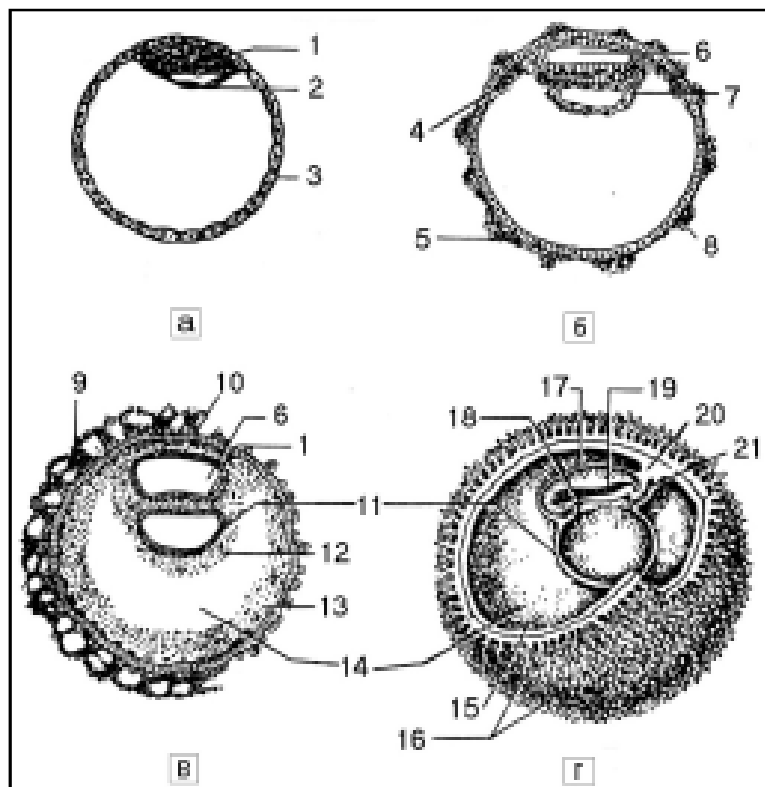


Рис. 13.7. Строение зародыша человека в период с 10-го до 20-го дня развития (а-г):

1 - эктодерма; 2 - энтодерма; 3 - эктодерма трофобласта; 4 - мезодерма; 5 - клеточный трофобласт; 7 - желточный мешок; 8 - синцитий; 9 - сагитальный трофобласт; 10 - цитотрофобласт; 11 - энтодерма желточного мешка; 12 - висцеральная мезодерма; 13 - соматическая мезодерма; 14 - внеэмбриональный целом; 15 - мезодерма хориона; 16 - ворсинки хориона; 17 - эктодерма амниона; 18 - передняя кишка; 19 - зародышевый диск; 20 - ножка плода; 21 - аллантоис (по К. Вилли, В. Детье).

по времени приходится на 9-ые сутки. Верхний слой клеток (эпибласт) служит источником будущей эктодермы, мезодермы и вторичной энтодермы. На 16-е сутки в эпибласте образуется первичная полоска, в головном конце которой образуются гензеновский узелок и первичная ямка. Прехордальная пластинка находится на головном конце зародыша. Ее клетки образуют зачаток хорды и мезодермы (хордомезодермальный отросток). Гензеновский узелок смещается

к хвостовому концу зародыша. Первичная полоска укорачивается, а зачаток хорды удлиняется.

К концу 3-ей недели над зачатком хорды образуется нервная пластинка, в центре которой формируется прогиб в виде нервного желоба (рис. 13.8). По бокам прогиба возвышаются нервные валики. Это начало нейруляции. За счет смыкания нервных валиков формируется нервная трубка, которая погружается под эктодерму и отделяется от нее. Полоска клеток, лежащая под нервной трубкой формирует хорду. По бокам от хорды и нервной трубки в средней части зародыша появляются сомиты (сегменты спинной мезодермы).

К концу 4-ой недели начинается формирование первичной кишки, закладка сердца и сосудистой сети желточного мешка. В возрасте около 31 дня зародыш достигает 7,5 мм в длину. К этому времени завершаются ранние стадии развития сердца. Хорошо видны зачатки рук, ног. Появляются три пары висцеральных дуг. В возрасте около 6 недель размеры зародыша достигают 12 мм. Различаются 5 первичных отделов мозга, формируются тимус, парашитовидные железы, идет гистогенез пищеварительного тракта и половая дифференцировка гонад. Между 6-й и 8-й неделями у зародыша намечаются черты лица, обособляется шея, голова становится круглой, возникают зачатки наружного уха и носа. Глаза смещаются с боковых поверхнос-

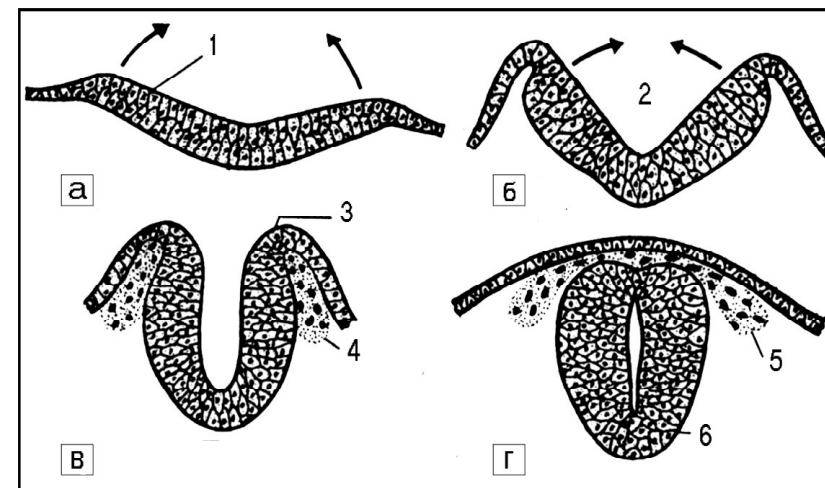


Рис. 13.8. Закладка нервной трубки у эмбриона человека на последовательных стадиях развития (а-г):

1 - нервная пластинка; 2 - нервный желобок; 3 - нервная складка; 4 - нервный гребешок; 5 - зачаток нервного ганглия; 6 - нервная трубка (по К. Вилли, В. Детье).

тей спереди и сближаются, появляются веки. Четко оформляются все отделы конечностей, хорошо развиваются пальцы, особенно на руках. Хвост почти незаметен. В переднем отделе мозга начинается рост больших полушарий. К концу 8-й недели завершается дифференцировка гонад в мужские или женские и завершается зародышевый период развития. Практически все остальные структуры и системы органов дифференцированы. Зародыш достигает 40 мм в длину его масса составляет около 5г (рис. 13.9).

Развитие провизорных органов у человека также имеет свои особенности. Начало развития хориона и амниона приходится на 7-8-ые сутки.

Хорион формируется из трофобласта. Синцитиотрофобласт, контактируя со слизистой матки, разрастается и разрушает ее. К концу 2-ой недели образуются первичные ворсинки хориона за счет клеток цитотрофобласта. На 3-ей неделе в первичные ворсинки врастает мезодермальная мезенхима, и формируются вторичные ворсинки. К

концу 3-ей недели появляются кровеносные сосуды. С этого момента ворсинки называются третичными, а область смыкания ворсинок хориона со слизистой матки получает название плаценты.

Амнион формируется за счет расхождения клеток эпибласта (внутренней клеточной массы). Амниотическая полость некоторое время ограничена клетками эпибласта и частично участком трофобласта. В дальнейшем боковые стенки эпибласта образуют направленные вверх складки, которые затем срастаются. Полость амниона оказывается полностью выстланной эктодермальными клетками.

Желточный мешок формируется за счет отделения тонкого слоя клеток гипобласта и его внезародышевых энтодермальных клеток. Образовавшийся первичный желточный мешок спадается и преобразуется на 13-ые сутки во вторичный желточный мешок.

Аллантоис формируется у зародыша человека в виде кармана вентральной стенки задней кишки. Мезодерма аллантоиса соединяется с мезодермой хориона, внедряя в него кровеносные сосуды.

С 9-й недели начинается плодный период, он характеризуется ростом структур, дальнейшей дифференцировкой и началом функционирования. Плодный период завершается актом рождения.

### 13.5. ГЕННЫЙ КОНТРОЛЬ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Молекулярно-генетические процессы, определяющие течение начальных этапов индивидуального развития, как у беспозвоночных, так и позвоночных, в основном, сходны и начинаются еще в прозиготный период. Основу процесса индивидуального развития составляет наследственная информация, получаемая потомками от родителей, реализация которой зависит от факторов внешней и внутренней среды.

Для всех многоклеточных организмов характерна общая схема онтогенетических процессов, состоящая из трех этапов: информация для экспрессии и репрессии генов; информация от генов; информация от белков. На первом этапе определенные гены, регулирующие процесс онтогенеза, получают информацию от соседних клеток, продуктов метаболизма, гормонов и других факторов для своей активации (экспрессии) или репрессии. На втором этапе снимается информация с генов в виде процессов транскрипции и трансляции, в результате чего синтезируются различные полипептидные цепи. Это могут быть белки, регулирующие внеклеточные метаболические процессы, темпы размножения, миграцию клеток, структурные функции, активность целого ряда генов

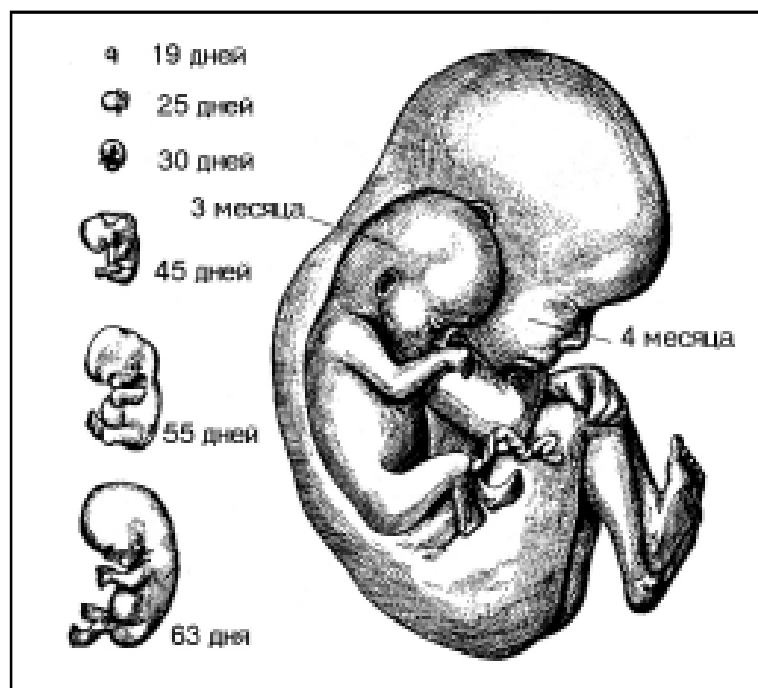


Рис. 13.9. Зародыш и плод человека на разных стадиях внутриутробного развития (по К. Вилли, В. Детье).

различных цепей онтогенетических процессов и т.д. На третьем этапе поступает информация от указанных белков для формирования определенных тканей и органов.

В процессе оогенеза в будущей яйцеклетке происходит усиленный синтез рРНК, рибосом и тех иРНК, которые после оплодотворения понадобятся для начального периода развития эмбриона. В ооцитах земноводных и других животных интенсивность этого синтеза может возрастать благодаря процессу амплификации (или умножения) генов рРНК. Этот процесс происходит следующим образом. При репликации генов рРНК часть из них выходит из хромосомы в ядерный сок, располагается вблизи ядерной мембраны и продолжает там автономно реплицироваться, причем число таких генов рРНК во много раз превышает число генов рРНК, находящихся в ядрышковом организаторе хромосомы. Затем в сотнях или даже тысячах сформированных таким образом добавочных ядрышек происходит транскрипция, и огромное число молекул рРНК поступает из ядра в цитоплазму и используется при образовании рибосом. Не исключено, что могут амплифицироваться и другие гены. У земноводных мейоз надолго приостанавливается в диплонеме, и в течение этого периода в ооците происходит усиленный синтез иРНК. Хромосомы при этом удлиняются, отчетливо видны хромомеры. От многих хромомер отходит в стороны по паре больших петель, что придает хромосоме вид ершика для мытья посуды. Такие хромосомы получили название «ламповых щеток». На этих петлях происходит синтез иРНК. Многие иРНК могут длительно сохраняться, образуя в комплексе с белком частицы, и использоваться для трансляции лишь много времени спустя после того, как были синтезированы на ДНК. Запасы иРНК в яйце пополняются, кроме того, молекулами иРНК, проникающими в него из клеток яичника.

После оплодотворения начинается дробление зиготы, регулируемое на первых порах исключительно информацией, содержащейся в яйце. Активный синтез белка идет за счет полученного из яйца запаса рибосом и иРНК. Таким образом, материнский и отцовский геномы в этом периоде полностью репрессированы.

У иглокожих и земноводных на стадии дробления двух бластомеров каждый из последних, если они будут изолированы друг от друга, может развиваться в полноценный организм. Следовательно, на этой стадии они равнонаследственные или тотипотентны (омнипотентны). У тритона тотипотентность сохраняется до стадии 16 бластомеров, у кролика – до стадии 4 бластомеров. Тотипотентность (лат. totus – весь, целый и patencia – сила) наблюдается и в бластомерах

человека, что подтверждается случаями рождения двух, четырех и даже семи монозиготных близнецов.

Со стадии бластулы зародышевые клетки теряют тотипотентность. Начинается дифференцировка – формирование разнообразных структур и частей тела из относительно однородного материала зародыша. Однако, несмотря на утрату тотипотентности и дифференцировку, клетки полностью сохраняют генетическую информацию. На протяжении первых стадий эмбриогенеза, вплоть до поздней бластулы, реализуется, главным образом, та часть генетической информации, которая касается общих метаболических процессов, присущих всем делящимся клеткам. Затем происходит постепенная депрессия тканеспецифических генов, т.е. начинается дифференцировка клеток зародыша.

В ядрах дифференцированных клеток большинство генов находится в репрессированном состоянии, число же активно работающих структурных генов различно в различных тканях и органах. Это позволяет считать, что в большинстве случаев их доля не превышает 10-20%, но в разное время она состоит из разных генов. Все структурные гены эукариот можно условно разделить на три типа.

1. Гены, функционирующие во всех клетках организма. К ним принадлежат гены, кодирующие ферменты энергетического обмена, ответственные за синтез важнейших макромолекул и образование общих для всех клеток структур.

2. Гены, функционирующие только в тканях одного типа. Это гены, определяющие синтез миозина в мышцах, коллагена – во всех опорных тканях и т.п.

3. Гены, необходимые для выполнения специализированными клетками узких функций (синтез гемоглобина в эритроцитах, разных гормонов в эндокринных железах, трипсина, амилазы и других ферментов в пищеварительном тракте, белка хрусталика, кератина волос и т.д.). При этом клетки, морфологически почти тождественные и функционально близкородственные, могут отличаться по активности отдельных генов. Например, свойства хряща в позвоночнике отличаются от свойств хряща скелета пальцев.

### 13.6. ЭМБРИОНАЛЬНАЯ ИНДУКЦИЯ

У животных на стадии гастролы и позже обособляются так называемые стволовые клетки, разные популяции которых дают начало различным тканям и органам. Начиная с этого момента в ходе развития устанавливаются индукционные отношения между тканями и



органами, т.е. влияние одной ткани на другую, направляющее характер ее развития. Феномен получил название эмбриональной индукции. Первичным индуктором являются клетки верхней губы blastopora, вызывающие дифференцировку клеток спинной стороны эктодермы и образование нервной трубки, которая в свою очередь, индуцирует образование хорды с дорзальной части энтодермы, а хорда – образование пищеварительной трубки из клеток вентральной части энтодермы (вторичные индукторы). Механизм индукции состоит в образовании в клетках ткани «индуктора» специфических веществ, которые мигрируют в соседнюю индуцируемую ткань, меняют путь ее развития. Природа индукторов пока неясна. В настоящее время считают, что эмбриональная индукция обусловлена выделением специфических химических веществ – индукторов, которые включают и выключают определенные блоки генов в близлежащих клетках.

### 13.7. КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ

Изучение развития животных привело к представлениям о так называемых «критических периодах» в развитии организмов. Под этим термином понимают периоды, когда зародыш наиболее чувствителен к повреждающему действию разнообразных факторов, которые могут нарушить нормальное развитие, т.е. это периоды наименьшей устойчивости зародышей к факторам внешней среды. Организм в разные периоды своей жизни не одинаково чувствителен к повреждающим факторам. В один критический период зародыш более чувствителен к температуре, в другой – к химическим агентам и т.д. В критические периоды у зародыша сильно меняется метаболизм, резко усиливается дыхание падает темп роста. Различают критические периоды, общие для всего организма, и критические периоды в развитии отдельных органов. Критические периоды совпадают с активной морфологической дифференцировкой, с переходом от одного периода развития к другому.

В онтогенезе человека (прогенезе, эмбриогенезе и постнатальной жизни) выделяют следующие критические периоды: развитие половых клеток (овогенез, сперматогенез), оплодотворение, период имплантации (7-8 сутки после зачатия), развитие осевых зачатков органов и формирование плаценты (3-8-я недели беременности), формирование основных функциональных систем органов и дифференцировка полового аппарата (20-24-я неделя), рождение, период новорожденности (до года) и половое созревание (11-16 лет). С критическим

периодом в организме новорожденного связаны изменение условий существования и перестройка деятельности всех систем организма (характера кровообращения, дыхания, питания).

Начало функционирования разных генов на разных стадиях онтогенеза совпадает по времени с отдельными критическими периодами. Этот вывод базируется на возникновении нарушений нормального развития под влиянием факторов физической и химической природы, напоминающих собой мутации. В опытах на лабораторных животных показано, что введение бета-аминопропионитила вызывает в плодах такое же нарушение образования коллагена в коже, как и при наследственной болезни дерматоспариксисе. Кожа становится хрупкой, неэластичной, легкоповреждаемой. Фенокопии возникают в результате того, что повреждение препятствует реализации соответствующего гена. Изучение фенокопии важно для выяснения реализации действия генов в онтогенезе. Изучение критических периодов в эмбриогенезе показывает необходимость охраны материнского организма от вредных факторов.

### 13.8. РОЛЬ ФАКТОРОВ СРЕДЫ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ

Развитие зародыша протекает при непрерывном взаимодействии наследственных и внешних факторов. В процессе таких взаимоотношений формируется фенотип, фактически отражающий результат реализации наследственной программы в конкретных условиях среды. Несмотря на то, что внутриутробное развитие зародыша у млекопитающих происходит в относительно постоянной среде в оптимальных условиях, влияние внешних неблагоприятных факторов в этом периоде вовсе не исключено, особенно при их возрастающем накоплении в окружающей среде в связи с техническим прогрессом.

Установлено, что различные нарушения в обмене веществ, недостаток или избыток некоторых витаминов, инфекционные и эндокринные болезни беременной женщины способны вызвать тяжелые нарушения эмбрионального развития. При недостаточности функции какой-либо эндокринной железы у матери происходит нарушение функции соответствующей железы у эмбриона. Избыток некоторых гормонов может стать причиной аномалии развития. Например, после введения кортизона самкам крыс на 12-й день беременности у всех зародышей сформировалась «волчья пасть» при отсутствии других дефектов развития. Следовательно, действие гормонов строго избирательно. Заболевание краснухой в начале беременности не отражается на здоровье женщины, но может сказаться на развитии эмбриона: возникают пороки развития сердца, органов зрения, слуха,

челюстно-лицевого аппарата.

Физиологическое состояние материнского организма оказывает существенное влияние на потомство, что обязательно должны учитывать врачи женских консультаций.

В настоящее время человек во все периоды своей жизни подвергается воздействию химических, физических, биологических и психологических факторов. Воздействие на организм матери во время беременности различных химических, физических и биологических агентов может привести к нарушению развития эмбриона и рождению уродца или внутриутробной смерти плода. Тератогенным (греч. *teratos* – урод) действием могут обладать хинин, алкоголь, кофеин, различные токсические вещества, а также простейшие (токсоплазма), вирусы (вирус краснухи). Тератогенным действием могут обладать некоторые лекарства (гормоны). В 50-х годах XX века в Германии, США применялся снотворный препарат для беременных женщин талидомид, оказавшийся тератогенным. Применение талидомида явилось причиной уродства (отсутствие или недоразвитие скелета конечностей, лица и др.) нескольких тысяч новорожденных. В настоящее время показано, что и ряд других фармакологических препаратов способны вызвать уродства плода или его гибель. Мощным повреждающим тератогенным фактором являются рентгеновские лучи и другие ионизирующие излучения. Необходимо осторожно назначать беременным рентгеноскопические, рентгенографические или флюорографические исследования. Это касается также назначения лекарственных препаратов, физиотерапевтических процедур, особенно в ранние сроки беременности.

Большой вклад в развитие тератологии человека внесли белорусские ученые, в частности, школа Ю.В.Гулькевича. Профессорами Г.И.-Лазюком, В.П.Кулаженко, М.К.Недзьведем, Г.И.Кравцовой написано первое руководство для врачей по тератологии человека, где дано описание врожденных пороков, их популяционная частота, удельный вес, а также генетический риск их проявления.

### 13.9. ЦЕЛОСТНОСТЬ ОНТОГЕНЕЗА. КОРРЕЛЯЦИИ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Организм развивается как целостная система в единстве с условиями среды. В его развитии можно выделить ряд факторов, детерминирующих развитие.

Генетические факторы запрограммированы в ядре, и за счет их реализации из зиготы курицы всегда развивается курица, а из зиготы че-

ловека – человек, независимо от факторов внешней среды. За счет неоднородности цитоплазмы в зиготе возникают различные виды клеток, благодаря чему начинается взаимодействие частей зародыша. От этого зависит первичная дифференцировка. Усложнение в строении и формировании частей тела достигается благодаря взаимодействию между клетками. Клетки зародыша способны реагировать на индуцирующее влияние других клеток образованием определенных структур (эмбриональная индукция). Эти потенции не могут реализоваться без влияния соседних клеток. Онтогенез на этом этапе развития направляется взаимодействиями между частями организма, оказывающими влияние на реализацию генотипа в различных частях зародыша.

Внешними для зародыша могут быть различные факторы физической (изменение температуры, действие лучистой энергии), химической (влияние лекарственных веществ) и биологической (влияние паразитических организмов и их метаболитов) природы. Даже кратковременное их действие оказывает существенное влияние на формирование и развитие органов и целого организма.

Форма и функции органов и тканей развивающегося организма неразрывно взаимосвязаны, и морфологические явления имеют свою физиологическую основу. Организм не является мозаикой частей, органов или признаков. Развитие организма как единого целого обуславливается сложной системой связей, т.е. корреляцией. И.И. Шмальгаузен (1884-1963) выделил три вида корреляций – геномные, морфогенетические и эргонетические или функциональные.

*Геномные корреляции* обеспечиваются целостностью генетической конституции развивающегося организма. Они могут осуществляться непосредственно генами через биохимические процессы, совершающиеся в клетках, в которых реализуется изменение. Механизмами геномных корреляций являются генный баланс генотипа, сцепленное наследование генов, различные формы взаимодействия генов, а также множественное действие гена. Так, генные системы, регулирующие процессы пролиферации и гибели клеток на различных этапах органогенеза, обеспечивают разные пропорции тела у мужчины и женщины.

*Морфогенетические корреляции* – это взаимозависимости между двумя и более морфологическими процессами. Они возникают между органами, пространственно связанными между собой. Морфогенетические корреляции основываются на феномене эмбриональной индукции (хордомезодерма и развитие нервной трубки из эктодермы, преобразование эктодермы в наружную часть роговицы под влия-

янием хрусталика глаза) или на общности эмбриональных закладок органов. Так, у млекопитающих и человека из одного общего зачатка первой и второй пар жаберных дуг происходит формирование первичных челюстей, подъязычной кости, части хрящей гортани, шиловидного отростка черепа и трех слуховых косточек.

*Эргонтические корреляции* – это корреляции между частями органа, обусловленные функциональными зависимостями между ними. Например, наличие корреляции между развитием нервных центров, нервов и периферических органов; корреляция между развитием мышц, нервов и кровеносных сосудов руки; корреляция между вторичными половыми признаками и развитием гонад.

Для разных этапов онтогенеза характерны различные типы корреляций. В онтогенезе в результате процессов дифференциации возникают новые соотношения, т.е. новые и новые корреляции. Это приводит к дальнейшим дифференцировкам. Другими словами, движущие силы индивидуального развития создаются по мере дифференцировки зародыша в результате взаимодействия продуктов этой дифференцировки, в результате чего организм развивается на всех стадиях как согласованное единое целое.

## **Глава XIV. ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ОНТОГЕНЕЗ. СТАРЕНИЕ И СМЕРТЬ ОРГАНИЗМА**

### **14.1. ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ОНТОГЕНЕЗ, ЕГО ПЕРИОДЫ**

*Постнатальное развитие* – это этап онтогенеза, начинающийся моментом выхода зародыша из яйцевых оболочек или рождения и заканчивающийся смертью организма. Постнатальный онтогенез делят на три периода: дорепродуктивный, репродуктивный и пострепродуктивный.

*Дорепродуктивный период* называют еще периодом роста и формообразования. Он характеризуется продолжением начавшегося еще в эмбриональной жизни органогенеза и увеличения размеров тела. К началу этого периода все органы достигают той степени дифференцировки, при которой организм может существовать и развиваться вне организма матери или вне яйцевых оболочек. С этого момента начинают функционировать пищеварительный тракт, органы дыхания и органы чувств. Нервная, кровеносная и выделительная системы начинают свои функции еще у зародыша. В течение дорепродуктивного периода окончательно складываются видовые и

индивидуальные особенности организма, и особь достигает характерных размеров. У человека дорепродуктивный период называют ювенильным (лат. *juvenilis* – юный). Этот период, в зависимости от типа онтогенеза, протекает по-разному при прямом и непрямом развитии.

При прямом развитии новорожденные отличаются от взрослых форм размерами, недоразвитием ряда органов и пропорциями тела. Эти особенности отмечаются и у человека. У него недоразвит скелет, мышцы, центральная нервная система, внутренние органы.

При непрямом развитии личинка претерпевает превращение или метаморфоз. Метаморфоз встречается у кишечнополостных, плоских, круглых червей, моллюсков, членистоногих, а из хордовых – у земноводных.

*Репродуктивный период или период зрелости.* Он характеризуется завершением формирования половой системы и началом размножения. Продолжительность этого периода у некоторых видов (поденка, тутовый шелкопряд) длится несколько суток, у других – много лет (млекопитающие, человек).

*Пострепродуктивный период, или период старения,* наступает после репродуктивного периода. Старость – закономерно и неизбежно наступающий заключительный период онтогенеза. Наступление старости связано со старением организма. Эти понятия следует строго разграничивать. Старение является причиной наступления старости, т.е. старость является следствием процессов старения.

### **14.2. РОСТ ОРГАНИЗМА**

Для развития любого живого существа в онтогенезе характерно увеличение массы тела, т.е. наличие роста. *Рост* – количественный признак, характеризующийся увеличением количества клеток и накоплением массы внеклеточных образований, линейных размеров тела. Масса тела увеличивается до тех пор, пока скорость ассимиляции выше скорости диссимиляции. По характеру роста все живые существа могут быть разделены на две группы: с определенным и неопределенным ростом. К первой группе относятся насекомые, птицы, млекопитающие; ко второй – моллюски, ракообразные, рыбы, земноводные, рептилии.

Рост выражается увеличением длины и массы тела. Самый интенсивный рост у человека наблюдается на первом году жизни, когда длина тела ребенка увеличивается на 23-25 см. На втором году жизни темп роста замедляется, но остается высоким (10-11 см), на третьем году – 8 см. В возрасте с 4 до 7 лет ежегодно ребенок вырастает на



Рис. 14.1. Изменение формы и пропорций тела человека в онтогенезе (по Н.В. Glass).

5-7 см. С 11-12 лет у девочек и с 13-14 лет у мальчиков до 16-17 лет наблюдается последний всплеск роста (7-8 см в год). Отмечается соответствующая закономерность и в нарастании массы тела (рис. 14.1).

#### 14.3. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ И ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ НА РОСТ ОРГАНИЗМА

На процесс роста у человека и животных влияют многие экзогенные и эндогенные факторы. Для нормального развития организм нуждается в полноценном питании. Пища должна включать необходимое по возрасту количество белков, жиров, углеводов, минеральных веществ. Роль света определяется его участием в синтезе в организме кальциферола (вит.  $D_2$ ) и пигмента меланина в коже. Поэтому свет можно считать важным фактором роста и развития. К экзогенным факторам, влияющим на рост и развитие организма, относятся также витамины, которые, в зависимости от растворимости делятся на жирорастворимые (витамины А, Д, Е, К) и водорастворимые (витамины С, Р, РР, группы В). Витамин А входит в состав зрительного пигмента родопсина и таким образом влияет на остроту зрения, а также на развитие эпителия кожи, конъюнктивы и рост организма. Витамин  $D_2$  регулирует обмен кальция и фосфора. Витамин К участвует в процессах свертывания крови, а витамин Е влияет на гаметогенез. Витамин С оказывает влияние на прочность сосудистых стенок и рост организма, витамин Р – на резистентность и проницаемость капилляров; витамины  $B_1$  и  $B_6$  – на нервную систему; витамины  $B_2$  и РР – на нормальное развитие слизистых оболочек, конъюнктивы глаз, кожи;

витамин  $B_{12}$  – на процессы кроветворения.

Из эндогенных факторов, влияющих на рост и развитие организма, большое значение придается гормонам.

Гипофиз является центральной эндокринной железой, гормоны которой управляют работой периферических эндокринных желез (щитовидной, надпочечников, островков Лангерганса поджелудочной железы, семенников, яичников). В гипофизе различают переднюю, среднюю и заднюю доли, которые продуцируют, кроме тропных (греч. *trapos* – слово для достижения большей выразительности), собственные гормоны. К тропным гормонам передней доли гипофиза относятся тиреотропный гормон, регулирующий функцию щитовидной железы, адренокортикотропный – надпочечников, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны – гонад. Передняя доля гипофиза секретирует собственный соматотропный гормон (СТГ), который влияет на синтез белка, что обеспечивает усиленное размножение клеток, увеличение линейных размеров и массы организма. Если у ребенка с детства наблюдается снижение продукции СТГ, то развивается гипофизарная карликовость (нанизм). При повышенной секреции СТГ, наоборот, отмечается гигантизм. Если секреция СТГ усиливается у взрослого человека, то развивается акромегалия (греч. *astom* – конечность, *megas* – большой) – разрастание костей кисти, стопы и лица. Средняя доля гипофиза продуцирует меланотропин, который регулирует синтез меланина в клетках кожи. Задняя доля гипофиза продуцирует 2 гормона. Вазопрессин обеспечивает регуляцию диуреза и кровяного давления; окситоцин стимулирует сокращение гладких мышц матки.

Гормоны щитовидной железы (тироксин, 3-йодтиронин) усиливают окислительные процессы, идущие в митохондриях. При недостаточности функции щитовидной железы у ребенка развивается заболевание кретинизм, характеризующееся психической отсталостью, задержкой роста и полового развития, нарушением пропорций тела, поскольку трубчатые кости развиваются короткими и толстыми. Гиперфункция щитовидной железы, развивающаяся у взрослого человека, приводит к заболеванию – гипертиреотоксикозу, характеризующемуся повышенным обменом веществ, пучеглазием, лабильностью нервной системы и другими признаками.

Паращитовидные железы продуцируют паратгормон, оказывающий влияние на метаболизм кальция и фосфора и их выведение из организма человека. Избыток паратгормона в организме приводит к разрушению костной ткани, возможны спонтанные переломы, а его недостаток – к понижению содержания кальция в крови, тетании,

задержке развития зубов.

Кора надпочечников продуцирует альдостерон, кортикостерон и глюкокортикоиды, которые регулируют диурез, кровяное давление, минеральный и углеводный обмены. Мозговое вещество секретирует адреналин и норадреналин, которые обеспечивают регуляцию сосудистого тонуса.

Островки Лангерганса поджелудочной железы секретируют инсулин и его антагонист глюкагон, обеспечивающие регуляцию углеводного обмена.

Клетки Лейдига семенников продуцируют тестостерон, благодаря которому обеспечивается регуляция сперматогенеза и формирование вторичных половых признаков. Тека-клетки яичников секретируют эстрол, эстрадиол и прогестерон, которые обеспечивают оогенез, овуляцию и формирование вторичных половых признаков.

Среди факторов, оказывающих вредное влияние на организма человека, следует отметить алкоголь и наркотики. Этиловый спирт легко проникает от матери через плаценту к плоду и быстро распространяется по его организму. Содержание в крови плода алкоголя и продуктов его метаболизма может составить 70-80% от количества алкоголя в крови беременной женщины. В ряде случаев беременность у женщин, употребляющих алкоголь, заканчивается самопроизвольным абортom, рождением мертвого ребенка или его смертью вскоре после рождения. Описан комплекс специфических поражений, возникающих у плода на основе алкогольной интоксикации. Он получил название фетального синдрома плода или алкогольной эмбриопатии. Легкая степень алкогольной эмбриопатии характеризуется преимущественно отставанием ребенка в физическом развитии и микроцефалией с недоразвитием мозга и умственной отсталостью. При средней и тяжелой стадиях алкогольной эмбриопатии присоединяются многочисленные физические дефекты и уродства, а также разнообразная психическая патология. Алкоголь является причиной преждевременного старения и сокращения продолжительности жизни человека.

Вредное влияние на рост и развитие человека оказывают наркотики. Употребление наркотиков ведет к преждевременному старению и преждевременной смерти человека. Особенно опасно употребление наркотиков в юношеском возрасте, в момент становления репродуктивного периода онтогенеза человека. Человек может стать наркоманом в течение 1-2 лет, а иногда – и после одного-двух приемов наркотика.

#### 14.4. АКСЕЛЕРАЦИЯ

За последние 100 -150 лет наблюдается ускорение развития и физиологического созревания детей и подростков, которое получило название акселерация (лат. *acceleratio* – ускорение). Акселерация наблюдается уже на стадии внутриутробного развития. В постнатальном периоде рост у девушек прекращается к 16-17 годам, а у юношей – к 18-19 годам. У взрослых людей рост оказывается увеличенным по сравнению с предыдущими поколениями, в основном, за счет его ускорения в пубертатном периоде. Существует много гипотез о причинах акселерации (изменение магнитного поля Земли, теория гетерозиса или миграции людей, улучшение питания, урбанизация и др.). Скорее всего процесс акселерации является результатом действия многих факторов. У акселерированного подрастающего поколения темпы роста окружности груди и поперечных размеров тела отстают от длины тела. Медленнее увеличиваются размеры сердца, мышц и некоторых других органов и тканей. Такая временная дисгармония свойственна организму подростков. В связи с акселерацией она несколько углубляется. Это должны иметь ввиду врачи, педагоги, спортивные тренеры. При внешнем физическом развитии может наблюдаться отставание в формировании тех или иных органов, систем, функций. Так у 16-18-летних рожениц, не говоря уже о 14-15-летних, отмечен высокий процент различных осложнений беременности и пороков развития плода. Следствия акселерации вторгаются в повседневную жизнь на каждом шагу. Например, увеличение длины тела необходимо учитывать при проектировании высоты потолков в помещениях, мебели, расположения пультов управления и т.д.

Проблема акселерации может быть решена в результате совместных усилий специалистов различных областей знаний, кропотливого анализа множества факторов.

#### 14.5. КОНСТИТУЦИЯ ЧЕЛОВЕКА

К особенностям характеристики роста организма, его телосложения, характера поведения применяется понятие «конституция» (лат. *constitutio* – состояние, сложение, свойство). Применительно к человеку конституцию можно определить как *единство морфофункциональной организации индивидуума, отражающееся в особенностях его реактивности (нормы реакции) и резистентности, и сформировавшееся в итоге реализации генетической программы развития при участии средовых и социальных факторов*.

Для оценки конституции человека предложено много классификаций. В 30-х годах XX века немецкий врач-психиатр Э.Кречмер

выделил три морфологических типа: лептосомный, пикнический и атлетический. Для *лептосомного типа* характерно незначительное развитие в ширину, все диаметры и периметры тела ниже средних, плечи узкие, руки худые, грудная клетка длинная, узкая. Люди *пикнического типа* характеризуются большими размерами внутренних полостей головы, груди, живота, т.е. относительным превалированием периметров и диаметров. Пикник имеет плотную фигуру, короткую массивную шею, относительно короткие конечности. Этот тип формируется в зрелом возрасте, после 30 лет. У людей *атлетического типа* наблюдается массивный грубый скелет, хорошее развитие мышц, плечи широкие, таз относительно узкий, большие стопы и кисти. Э. Кречмер на больных показал различие в проявлении эмоциональной сферы в зависимости от типа телосложения.

М.В. Черноруцкий предложил выделять астенический, нормостенический и гиперстенический типы телосложения. У *астеников* отмечается низкое положение диафрагмы, сердце удлинено-капельной формы, удлинённые легкие, артериальное давление имеет тенденцию к понижению, обмен веществ несколько повышен. У *гиперстеников* диафрагма расположена высоко, объемистый желудок и длинный кишечник. Сердце относительно большое, артериальное давление имеет тенденцию к повышению, преобладают процессы ассимиляции, наблюдается склонность к ожирению. Нормостеник – умеренно упитанный, пропорционально развитый тип (рис. 14.2).

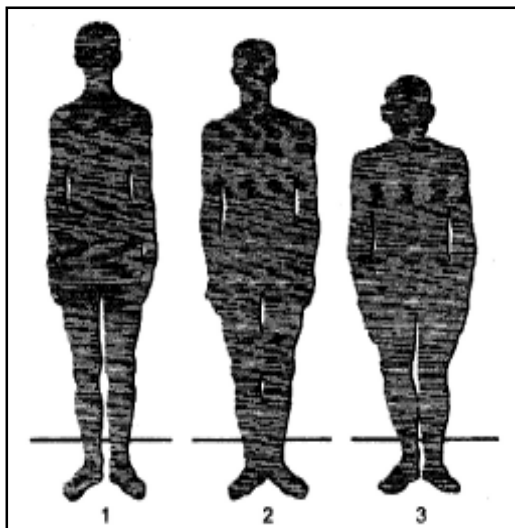


Рис. 14.2. Типы телосложения:

1 - астенический; 2 - нормостенический; 3 - гиперстенический.

У. Шелдон в основу классификации положил теорию о развитии всех систем организма из трех зародышевых листков. Он выделял эктоморфный, мезоморфный и эндоморфный типы конституции, для характеристики которых ввел оценку баллами каждого тканевого компонента (от 1 до 7). Балл 1 соответствует наименьшей выраженности компонента, балл 7 – максимальной выраженности. *Крайний эктоморфный вариант* (1-1-7) соответствует описанию астенического типа. *Крайний мезоморфный вариант* (1-7-1) соответствует описанию мышечного типа. *Крайний эндоморфный вариант* (7-1-1) характеризуется округло-шарообразными формами, тенденцией к ожирению, преобладанием передне-задних размеров тела над поперечными.

В работе У. Шелдона получила свое дальнейшее развитие выдвигнутая Э. Кречмером идея о связи телосложения и темперамента. Эктоморфному компоненту характерна эмоциональная сдержанность, скрытность, большая устойчивость к действию алкоголя. У мезоморфов типична уверенность в движениях и осанке, экстраверсия. Алкоголь может приводить их к агрессивным проявлениям. Для эндоморфов характерна расслабленность осанки, легкость в общении и выражении чувств, плавные смены настроения, тяга к людям в тяжелые периоды жизни. Почти во всех этих схемах, наряду с основными тенденциями телосложения, отражены и дополнительные признаки (особенности головы, шеи, конечностей, оволосения и т.д.).

Уже у самых истоков возникновения концепция конституции развивалась в тесной связи с учением о «предрасположенности» организма к определенным заболеваниям. Многие исследователи констатировали большую частоту шизофрении при высоком развитии эктоморфного компонента, а маниакально-депрессивного психоза – при повышенных значениях компонентов эндо- и мезоморфии. Полагают, что и характер симптомов при неврозах также связан с телосложением.

Неоднократно отмечалась тенденция лептосомов к повышенной частоте заболеваемости туберкулезом. Для них характерна повышенная возбудимость и реактивность, повышенная частота неврозов, вегетативной дистонии, гипотонии, гастрита, язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

С мезоморфией обычно связывают предрасположенность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы (склероз коронарных артерий, инфаркты). В этиологии инфарктов чаще наблюдается избыточный относительно роста вес. У детей мезоморфного типа также может наблюдаться повышенная частота функциональных нарушений

сердечно-сосудистой системы.

У лиц пикноморфного типа (эндоморфы, гиперстеники) наблюдается повышенная склонность к некоторым эндокринным болезням, болезням обмена веществ, а также гипертонии и атеросклерозу.

Вместе с тем, указанные тенденции обнаруживаются далеко не всегда. В то же время не подлежит сомнению, что у современного человека физическое и психическое здоровье в значительной мере обусловлено социально средой. Конституция основательно нивелирует возможное влияние естественного отбора в пределах вида *Homo sapiens*.

#### 14.6. СТАРЕНИЕ ОРГАНИЗМА. РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ И СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В СТАРЕНИИ

*Геронтология* (греч. *geron* – старик, *logos* – наука) – наука изучающая закономерности старения организмов. *Старение* – неизбежно и закономерно нарастающий во времени, развивающийся задолго до старости многозвеньевой биологический процесс, неизбежно ведущий к сокращению приспособительных возможностей организма, увеличению вероятности смерти. Старение служит результатом ограничения механизмов саморегуляции, снижения их потенциальных возможностей при первичных изменениях в регуляции генетического аппарата.

Пожилыми называют людей в возрасте 60-74 лет, старыми – свыше 75 лет, долгожителями – свыше 90 лет. Это разделение условно, можно состариться в 50 лет, а можно и в 70 лет отличаться завидным здоровьем и работоспособностью. Еще в прошлом столетии исследователи высказывались о существовании *физиологического* и *преждевременного* старения. *Физиологическое старение* – естественный, генетически обусловленный, процесс изнашивания всех структур организма. *Преждевременное старение* – несоответствие генетической программы развития организма с ее конкретной временной реализацией.

Физиологическая старость связана с активной деятельностью, которая поддерживает высокий жизненный тонус старика. Примеры долгожителей показывают, что физиологическую старость нельзя считать неизбежно тяжелым и обременительным периодом жизни. Известно, что до глубокой старости доживают немногие. Во все времена войны и эпидемии уносили жизнь многих молодых людей. От непосильного труда организм человека быстро изнашивается, и рано наступает старость и смерть. Статистические данные показывают, что в среднем продолжительность жизни человека в Европе в

начале XVIII века составляла 25 лет, в конце XIX века – 38 лет, т.е. фактическая продолжительность жизни людей может быть гораздо ниже естественной. По отношению к человеку биологические факторы отступают на второй план, а ведущее значение приобретают социальные условия.

Медицинское обеспечение населения является мощным фактором социальной защиты жизни человека в процессе старения. *Гериатрия* (греч. *geron* – старик и *iatreia* – лечение) – специальное научное направление по оказанию врачебной помощи при старении. Это раздел клинической медицины, изучающий особенности заболеваний у людей пожилого и старческого возраста и разрабатывающий методы их лечения и профилактики.

##### 14.6.1. ГИПОТЕЗЫ СТАРЕНИЯ

Для объяснения процессов старения к настоящему времени выдвинуто около 500 различных гипотез, большинство из которых представляет только исторический интерес. Геронтология сегодняшнего дня стремится раскрыть первичные изменения и все последующие цепи причинно-следственных связей, ведущих к глубоким нарушениям деятельности организма.

Удаление гонад у человека, как свидетельствуют многочисленные примеры кастрации, не приводит к увеличению его продолжительности жизни. Попытки ученых достигнуть омоложения введением экстрактов половых желез, путем пересадки гонад или перевязки их протоков окончились неудачно.

И.И. Мечников считал, что продолжительность жизни зависит от соблюдения ряда условий, которые он объединил в учение о нормальной жизни и назвал *ортобиозом* (греч. *orthos* – правильный + *bios* – жизнь). Концепция ортобиоза предполагала соблюдение правил гигиены, трудолюбивой умеренной жизни, рационального питания, в том числе употреблять в пищу кисломолочные продукты для создания неблагоприятной среды для гнилостных бактерий. Эта теория, как и многие другие, касалась лишь одной из причин старения.

Большинство исследователей согласны с тем, что первичные механизмы старения связаны со сдвигами в генетическом аппарате, с нарушением биосинтеза белка. Многие современные теории предполагают, что старение – следствие первично возникающих изменений в генетическом аппарате клеток. В онтогенезе происходят количественные и качественные изменения нуклеопротеидных комплексов, которые приводят к изменению интенсивности их самообновления и снижают активность белковосинтезирующих систем. В старости увеличивается содер-

жание гистонов, их связи с ДНК становятся более прочными, а содержание негистоновых белков уменьшается. Существенное значение в повреждении генетического аппарата придается свободным радикалам (химические частицы, имеющие неспаренный электрон на внешней орбите). Такие радикалы, как  $\cdot\text{OH}$ ,  $\cdot\text{OON}$ , являются чрезвычайно реакционноспособными, и могут повреждать ДНК и мембраны клетки.

Ряд исследователей связывают начальные изменения старения организма с изменениями биологических свойств макромолекул; РНК, ДНК, белков хроматина, ферментов. К рассматриваемому направлению относятся гипотезы, усматривающие первооснову старения в нарастающем с возрастом износе структур в диапазоне от макромолекул до организма в целом, приводящем к состоянию не совместимому с жизнью. Гипотеза износа структур включает в себя генетическую предрасположенность, условия и образ жизни, от которых зависит скорость старения.

Согласно генетическим или программным гипотезам старение находится под прямым генетическим контролем, который осуществляется с помощью специальных генов. Он связан с наличием специальных генетических программ.

Некоторые программные гипотезы основаны на допущении, что в организме функционируют биологические часы, в соответствии с которыми происходят возрастные изменения. Роль «часов» приписывают вилочковой железе, прекращающей функционирование при переходе организма в зрелый возраст.

Большую роль в последние годы относят гипотезе существования теломераз – особых ферментов укорачивающих длину специфических участков хромосом (теломер). Активность теломераз и укорачивание теломер приводит к старению организма.

Единой теории старения пока не создано, но можно допустить, что многие элементы частных теорий войдут в будущую синтетическую теорию старения. Интенсивность процессов старения обусловлена не только биологическими факторами, но и социальными, от которых во многом зависит продолжительность жизни человека и темпы его старения.

#### 14.6.2 СМЕРТЬ ОРГАНИЗМА. ЭВТАНАЗИЯ

*Завершающим этапом жизни организма является отрицание жизни, или смерть индивидуума.* Смерть – закономерное явление, которое подготавливается всем ходом онтогенеза, которое находит свое выражение в форме той или иной случайности. Смерть человека даже в глубокой старости наступает в результате разных причин. Слу-

чайные причины могут вызвать преждевременную смерть в любом периоде онтогенеза. Смерть всегда проявляется сменой упорядоченного обмена беспорядочным, тело становится трупом, который разлагается под влиянием микроорганизмов. После смерти организма как целого, его части продолжают некоторое время жить и погибают в известной последовательности (клетки коры мозга – клетки печени – сердце – периферические органы и т.д.).

Современная наука позволила уточнить понятие «смерть». Различают клиническую и биологическую смерть.

*Клиническая смерть характеризуется прекращением сокращений сердца, отсутствием дыхания и рефлекторных реакций. Это первый и еще обратимый этап умирания.* В момент клинической смерти все органы и ткани остаются живыми, их метаболизм остается упорядоченным. Ее продолжительность 3-5 минут.

*Биологическая смерть – процесс необратимый, который начинается с момента гибели клеток коры головного мозга и последующей гибели клеток всех тканей и органов. Биологическая смерть характеризуется неупорядоченными химическими реакциями в клетках, аутолизом и разложением тканей.*

В состоянии клинической смерти можно добиться восстановления жизнедеятельности организма. *Реанимация* – совокупность мероприятий по оживлению человека, находящегося в состоянии клинической смерти, направленных на восстановление резко нарушенных или утраченных жизненно важных функций организма. Реанимационные мероприятия включают в себя сердечно-легочную реанимацию, интенсивную терапию, и комплекс мер, направленных на поддержание жизнедеятельности. Сердечно-легочная реанимация применяется при внезапной остановке сердца или дыхания и включает в себя открытый или закрытый массаж сердца, а также искусственную вентиляцию легких. При восстановлении кровообращения и дыхания к пациенту применяется комплекс мер лечения, направленных на устранение негативных последствий остановки дыхания и сердечной деятельности. При сохраняющейся неспособности полноценно поддерживать гомеостаз к пациенту применяются так же искусственная вентиляция легких, электрокардиостимуляция и др. В настоящее время методы оживления организма человека успешно используются в клинике (реанимация), для чего созданы специальные отделения интенсивной терапии.

С понятием «смерть» тесно связано понятие «эвтаназия» (греч. *eu* – хорошо, *thanatos* – смерть) – *добровольный уход из жизни с помощью или при участии врача.* Эвтаназия как практика



прекращения жизни человека, применяется к пациентам страдающим неизлечимыми заболеваниями, испытывающих невыносимые страдания. Эвтаназия по сути противоречит заповеди врача, который принимая клятву Гиппократу, клянется лечить больного до последнего момента его жизни. По форме эта мысль справедлива. Однако, мы не в праве игнорировать тот факт, что борьба за жизнь пациента справедлива до тех пор, пока есть надежды, что его спасение возможно. С момента, когда надежда утрачена полностью, со всей остротой встает вопрос о милосердии в его высшем проявлении. В этом случае им будет только эвтаназия. Эвтаназия может осуществляться в двух вариантах: пассивном и активном. *Пассивная эвтаназия* означает прекращение лечения больного или отключение его от поддерживающей жизнь аппаратуры. *Активная эвтаназия* связана с введением пациенту средств, прекращающих его жизнь при условии создания ему максимального физического или психологического комфорта. На сегодня к странам, в которых законодательно легализована и используется эвтаназия относятся Нидерланды, Бельгия, Швейцария, Люксембург, отдельные штаты США. У нас проведение эвтаназии запрещено. В странах где эвтаназия запрещена, ее применение грозит уголовной ответственностью врачу.

## Глава XV. ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ

### 15.1. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ГОМЕОСТАЗА

Организм как открытая живая система существует благодаря сохранению своей целостности. *Сохранение целостности индивидуальных структурных свойств организма является одним из наиболее общих биологических законов.* Этот закон обеспечивается в вертикальном ряду поколений механизмами воспроизведения, а на протяжении жизни индивидуума – механизмами гомеостаза. Термин «гомеостаз» был введен в 1929г. В. Кэнноном. *Гомеостаз (ис) (греч. hómoios – подобный, одинаковый и stasis – состояние) – относительное динамическое постоянство состава и свойств внутренней среды и устойчивости основных физиологических функций организма.* Явление гомеостаза представляет собой эволюционно выработавшееся наследственно-закрепленное адаптационное свойство организма к обычным условиям окружающей среды. Однако эти условия могут кратковременно или длительно выходить за пределы «нормы». В таких случаях явления адапта-

ции характеризуются не только восстановлением обычных свойств внутренней среды, но и кратковременным изменением функции (например, учащение ритма сердечной деятельности и увеличение частоты дыхательных движений при усиленной мышечной деятельности). Реакции гомеостаза могут быть направлены на поддержание известных уровней стационарного состояния, на устранение или ограничение действия вредоносных факторов, на выработку или сохранение оптимальных форм взаимодействия организма и среды в изменившихся условиях его существования. Все эти процессы и определяют адаптацию. Поэтому понятие гомеостаза означает не только известное постоянство различных физиологических констант организма, но и включает процессы адаптации и координации физиологических процессов, обеспечивающих единство организма не только в норме, но и при изменившихся условиях его существования.

Основные компоненты гомеостаза были определены Клодом Бернаром (1813-1878), В. Кэнноном (1871-1945) и дополнены новейшими данными. Их можно разделить на три группы:

А. Вещества, обеспечивающие клеточные потребности (белки, жиры, углеводы, хлорид натрия, кальций и другие неорганические вещества, кислород, гормоны).

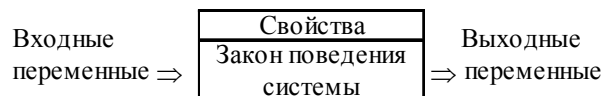
Б. Окружающие факторы, влияющие на клеточную активность (осмотическое давление, температура, концентрация водородных ионов).

В. Механизмы, обеспечивающие структурное и функциональное единство (наследственность, регенерация, иммунобиологическая реактивность).

Принцип регулирования оказался настолько широко распространенным, что при изучении его возникла специальная наука об общих закономерностях процессов управления и регулирования, названная Н. Винером (1894-1964) кибернетикой. По А.И. Бергу (1893-1979) слово кибернетика древнегреческого происхождения: «хипернаутес» – командир корабля, «хипераутека» – искусство управления кораблем, от него искаженное – «кибернетика». *Кибернетика – наука о целенаправленном и оптимальном управлении сложными процессами, происходящими в живой природе, в человеческом обществе или в промышленности.* Пользуясь терминологией кибернетики, можно сказать, что живой организм представляет собой сложную управляемую систему, в которой постоянно происходит взаимодействие множества переменных внешней и внутренней среды. Общим для всех систем является наличие определенных входных переменных, которые преобразуются в ней в соответствии с ее функциями в выходные пере-

менные. Зависимость выходных переменных от входных определяется законом поведения системы.

В биологии входные переменные характеризуются понятиями: причина, стимул, раздражитель, а выходные – следствие, эффект, ответ, реакция и т.д. В процессах саморегуляции решающую роль играет обратная связь, т.е. влияние выходного сигнала на управляющую часть системы. Различают отрицательную (-) и положительную (+) обратную связь. Отрицательная обратная связь уменьшает влияние



входного воздействия на величину выходного сигнала. Положительная обратная связь, наоборот, увеличивает действие входного сигнала. Отрицательная обратная связь способствует восстановлению исходного уровня, тогда как положительная связь чаще всего уводит систему все дальше от исходного состояния. Однако положительные связи могут быть основой саморегулирования. Все виды саморегуляции действуют по одному принципу: самоотклонение от основного уровня служит стимулом для включения механизмов, коррегирующих нарушение. Этот принцип впервые был описан П.К. Анохиным в 1935г. под названием эффекта обратной афферентации, который служит для осуществления приспособительных реакций.

Выделяют следующие уровни механизмов гомеостаза: генные, клеточные и системные.

## 15.2. ГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГОМЕОСТАЗА.

### 15.2.1. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ГЕННОГО КОНТРОЛЯ ГОМЕОСТАЗА

Уже на уровне первичных генных продуктов существует прямая связь: «один структурный ген – одна полипептидная цепь». Генные механизмы регуляции выражаются в том, что все процессы гомеостаза генетически детерминированы. В частности, это процессы матричного синтеза, репарации генетического материала, экспрессии и репрессии генов, сохранения диплоидного состояния соматических клеток у эукариот, генного контроля синтеза антигенов групп крови по системам AB0, Daffi, Luteran, MN, Rh-фактору, тканевой совместимости и др.

С генетической точки зрения можно различать элементарные и

системные проявления гомеостаза. Примером элементарных проявлений гомеостаза может служить гистонесовместимость тканей и органов, определяющая возможность проведения пересадки тканей или органов. *Трансплантация (позднелат. transplantatio – пересаживание) – пересадка или приживление органов и тканей.* Пересаживаемый участок называется трансплантатом. Организм, дающий ткань или орган для пересадки, называют донором. Организм, которому пересаживается трансплантат, называют реципиентом. Различают аутотрансплантацию, сингенную трансплантацию, аллотрансплантацию (гомотрансплантацию) и ксенотрансплантацию (гетеротрансплантацию). При аутотрансплантации (греч. autos – сам) донор и реципиент является одним и тем же организмом. Сингенная (греч. syn – вместе + genos – род) трансплантация проводится у однойцевых близнецов. При аллотрансплантации (греч. allos – другой) донор и реципиент различные особи одного и того же вида. Успешная аллотрансплантация у человека возможна при подборе донора и реципиента с учетом генов тканевой совместимости. При ксенотрансплантации (греч. xenos – чужой) донор и реципиент – организмы различных видов.

Успех трансплантации зависит от трансплантационного иммунитета, который определяют иммунологические реакции (тканевая несовместимость при гомо- и гетеротрансплантации). Трансплантационный иммунитет определяется генетической конституцией донора и реципиента. *Гены, ответственные за синтез антигенов, обуславливающих реакцию на пересаженную ткань, называют генами тканевой несовместимости.* Изучение генетики антигенов гистосовместимости человека имеет большую научно-практическую значимость, т.к. позволяет вести подбор совместимых донора и реципиента при пересадке органов и тканей и решать другие вопросы.

Определение совместимости реципиента и донора осуществляется с помощью системы HLA (это английская аббревиатура, которая расшифровывается как «human leucocyte antigens», а в дословном переводе – «человеческие лейкоцитарные антигены»). Другое ее название – «главный комплекс гистосовместимости» и она была открыта в 50-х годах XX века. Эта система представляет собой комплекс генов, выполняющих различные биологические функции, и в первую очередь обеспечивающих генетический контроль иммунного ответа и взаимодействие между собой клеток, которые реализуют этот ответ. Система HLA является одной из наиболее изученных среди всех сложных генетических систем человека, поскольку именно она может помочь решить такие важные проблемы медицины, как

трансплантация органов и тканей, борьба с онкологическими и аутоиммунными заболеваниями.

HLA гены располагаются в 6-й хромосоме человека (рис. 15.1). Они подразделяются на области A, B, C, D и обозначаются как HLA-A, HLA-B, HLA-C и HLA-D. В свою очередь каждая область имеет варианты (аллели). Область HLA-A имеет 23 аллеля, область HLA-B – 49 аллелей, область HLA-C – 8 аллелей. Область HLA-D является достаточно полиморфной и поэтому имеет подварианты: HLA-D, HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP. В свою очередь каждый подвариант тоже включает аллели: HLA-D – 19 аллелей, HLA-DR – 16 аллелей, HLA-DQ – 3 аллели и HLA-DP – 6 аллелей.

Среди областей генов HLA выделяют 3 класса. К 1 классу относятся гены HLA-A, HLA-B и HLA-C. Эти гены контролируют образование так называемых трансплантационных антигенов, т.е. антигенов пациента, которые распознают донорские клетки, введенные пациенту в трансплантате. К II-му классу относятся гены HLA-D регулирующие силу иммунного ответа. Гены 12-го класса контролируют синтез молекул системы комплемента – неспецифического фактора иммунной защиты организма. Система HLA индивидуально неповторима. Полное соответствие по всем антигенам донора и реципиента наблюдается только у однояйцевых близнецов. Во всех других случаях развивается иммунологический конфликт – реакция отторжения трансплантата.

Определение антигенов системы HLA осуществляется 2 способами: серологическим методом с использованием специальных антисывороток к антигенам HLA; молекулярно-генетическим методом

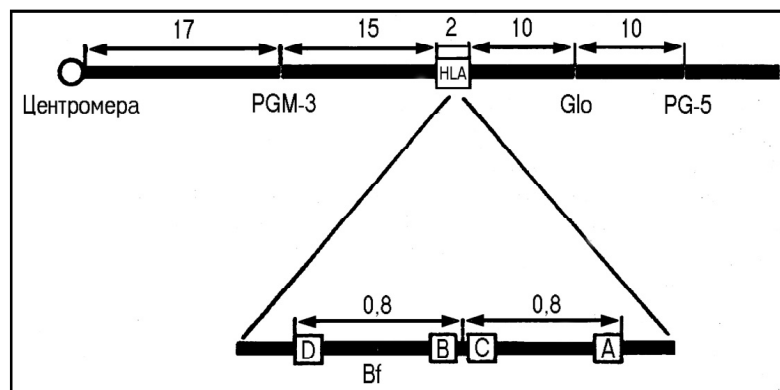


Рис. 15.1. Гены тканевой совместимости человека (по J. Dausset).

определения данных антигенов (полимеразная цепная реакция – ПЦР). При серологической методике необходимая достоверность идентификации антигенов требует, чтобы определение каждого антигена проводилось «батареями» антисывороток. Серологическими методами определено более 100 антигенов HLA. С помощью молекулярно-генетических методик ежегодно открываются новые аллели генов HLA. Для определения совместимости пациента и донора по системе HLA используется молекулярно-генетический метод, как наиболее точный и надежный, позволяющий исключить какие-либо лабораторные ошибки и обеспечить наибольшую совместимость.

Результат определения HLA-типа обозначается следующим образом: HLA, затем указывается область исследуемого гена и его аллель. Например: HLA-A 01; 02. Это значит, что исследована область A и выявлены гены аллелей 01 и 02. Подбор донора для реципиента, нуждающегося в трансплантации кроветворных клеток осуществляется по совместимости генов областей A, B и D у донора и реципиента.

Среди неродственных лиц возможность нахождения HLA-идентичного донора колеблется от 1:4000 до 1:7000. Идентичность донора и реципиента по антигенам системы HLA принципиально важна при пересадке органов и тканей. Так, пересадка почки, идентичной по 4 антигенам системы HLA, обеспечивает ее приживание в 70% случаев в течение 2 лет, тогда как пересадка трансплантата идентичного по 3 из 4 антигенов – в 60%, по 2 – в 45% и по 1 – в 30% случаев. Поэтому система подбора донора для пересадки органа должна вестись с помощью специальных центров. Примером такой организации является «Евротрансплантат» в Голландии. В некоторых странах по системе HLA протипированы десятки тысяч людей. Проводиться типирование людей по антигенам системы HLA и в Беларуси.

Свойство иммунной защиты возникло в процессе эволюции как функция живой системы, обеспечивающей сохранение гомеостаза. Толчком к изучению иммунологических различий организмов явилось открытие групп крови человека. В эритроцитах человека описано 14 изоантигенных систем, включающих более 70 различных антигенов, изучение которых обусловило появление иммуногенетики.

Чужеродную генетическую информацию несут бактерии, вирусы, простейшие, гельминты, членистоногие, включая измененные клетки самого организма. Все перечисленные факторы являются антигенами, т.е. веществами, при введении которых организм образует антитела или другую форму иммунного реагирования. Ф. Бернет сформу-

лировал положение, что основное значение иммунной системы стоит в распознавании «своего» и «чужого», т.е. в сохранении постоянства внутренней среды – гомеостаза.

Вклад белорусских ученых в развитие трансплантологии связан с разработкой операций по трансплантации почки, печени, стволовых клеток костного мозга. Первая пересадка почки белорусскими учеными была произведена в 1974 г., первая пересадка печени – в 2008 г. С 1993 г. отечественные хирурги (Е.П. Иванов, А.Л. Усс, Н.Ф. Меланович) освоили пересадку костного мозга и стволовых клеток в Республиканском центре гематологии и пересадки костного мозга. В 1996 г. под руководством О.А. Алейниковой был создан Центр детской онкологии и гематологии. В 1998 г. в Беларуси были проведены первые аллогенные и аутологичные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток детям. В настоящее время в Центре ежегодно выполняется 60-70 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток. В 2010 г. на базе УЗ «9-я городская клиническая больница» открыт Республиканский научно-практический центр трансплантации органов и тканей, в котором проводятся трупная и родственная трансплантация печени и почки, мультивисцеральная трансплантация (комплекс почка + поджелудочная железа, печень + почка, кишечник), ксенотрансплантация В-клеток поджелудочной железы. Значительный вклад в развитие белорусской трансплантологии внес член-корреспондент НАН Беларуси, профессор О.О. Руммо.

### 15.2.2. МОРАЛЬНО-ЭТИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ

Доноры для трансплантаций находятся в основном в реанимационных отделениях учреждений здравоохранения. Потенциальными донорами являются пациенты с тяжелыми повреждениями головного мозга, жизнедеятельность клеток которого утрачена или пациенты, перенесшие биологическую смерть. При этом жизнь в теле этих пациентов сохранена. Для того, чтобы у них был возможен забор органов необходимо проведение *определения (констатация) смерти*. Констатация смерти пациента осуществляется консилиумом врачей государственной организации здравоохранения в случае, когда: у пациента имеется сердечная деятельность; пациенту выполняется искусственная вентиляция легких; имеются предварительные данные о полной и необратимой утрате функций головного мозга у пациента. В состав консилиума для констатации смерти пациента включаются врачи с опытом работы по специальности не менее 5 лет, в том числе:

врач-реаниматолог; врач-невролог или врач-нейрохирург; иные врачи-специалисты для проведения дополнительных инструментальных исследований. В состав консилиума для констатации смерти не могут быть включены врачи-специалисты, принимающие участие в заборе и трансплантации органов и тканей человека.

В трансплантологии существует два типа доноров – живой и мертвый. *Живой донор* – лицо, добровольно давшее в установленном порядке согласие на забор органов и тканей человека для трансплантации органов и тканей человека реципиенту. *Умерший донор* – тело человека, у которого после смерти осуществляется забор органов для трансплантации реципиенту. Живыми донорами не могут быть: лица, не являющиеся супругом (супругой) или близкими родственниками реципиента; несовершеннолетние лица; недееспособные лица; лица, страдающие психическими заболеваниями или имеющие заболевания опасные для жизни и здоровья реципиента; беременные женщины; дети-сироты и дети, оставшиеся без попечения родителей. Забор органов у умершего донора не допускается, если: при жизни данное лицо заявило о несогласии на забор органов для трансплантации после смерти; если до момента забора органов представлено заявление о несогласии на забор органов для трансплантации, написанное супругом (супругой), близкими родственниками или законным представителем умершего донора.

Коммерциализация донорства – получение незаконных доходов при продаже органов или тканей доноров реципиентам в государственных и негосударственных учреждениях здравоохранения. Купля-продажа донорских органов запрещена и международным, и белорусским законодательствами. Так в Международной Декларации от 1987 г. указывается: «Купля-продажа человеческих органов строго осуждается», в Республике Беларусь этот же принцип закреплён в статье 5 Закона РБ «О трансплантации органов и тканей человека» (1997 г.) и звучит так: «Органы и ткани человека не могут быть объектом гражданско-правовых сделок, за исключением сделок, носящих безвозмездный характер. Совершение возмездных сделок, а также реклама спроса и предложений органов и тканей человека запрещаются». Врачу, нарушающему законодательные документы по трансплантологии, грозит уголовная ответственность. Если в зарубежных источниках говорится о стоимости пересадки, например сердца, то речь идет не о стоимости органа, а об оплате труда хирурга, расходов на лекарства и т. п.

### 15.2.3. КОНСЕРВИРОВАНИЕ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ

*Консервирование органов и тканей* – методы воздействия на изолированную от целостного организма часть (ткань, орган, конечность, комплекс органов) физическими, химическими и биологическими факторами, позволяющими сохранить ее жизнеспособность и полноценную функцию в течение значительного времени существования вне организма.

Консервирование органов и тканей является вспомогательным мероприятием и этапом трансплантации органов и тканей. Прекращение доставки кислорода и питательных веществ, наступающее после остановки кровообращения, по-разному действует на различные органы: одни быстро погибают, другие – продолжают оставаться жизнеспособными. Например, после прекращения кровообращения мозг погибает через 5–6 минут, печень через 20–30 минут, почки через 40–60 минут, сердце через 60 минут, а конечность может оставаться жизнеспособной в этих условиях в течение 4–6 часов. Консервация органов и тканей, будучи важным разделом трансплантологии, решает проблемы надежной и длительной их консервации, а также обеспечения клиники функционально полноценными трансплантатами. Для борьбы с ишемическим повреждением изолированных органов и тканей используют 3 группы методов:

1. Методы биологической перфузии, предусматривающие поддержание исходного уровня метаболической активности в органах путем перфузии их кровью в нормотермическом режиме или близком к нему ( $t = 34\text{--}38^\circ\text{C}$ ).

2. Методы гипотермической консервации органов и тканей, основанные на обеспечении сниженной, но адекватной метаболической активности трансплантата путем хранения его при  $t = 8\text{--}12^\circ\text{C}$  (гипотермическая перфузия) или при  $t = 2\text{--}4^\circ\text{C}$  (фармакохолодовая бесперфузионная консервация).

3. Метод глубокого охлаждения (криоконсервация), основанный на обеспечении условий максимально полного обратимого прекращения метаболической активности в трансплантатах (срезы тканей, взвеси клеток) путем хранения их при температурах ниже  $0^\circ\text{C}$  (хранение в замороженном состоянии).

Отделения консервирования органов и тканей или учреждения, располагающие запасом консервированных трансплантатов (органов и тканей), типированных по иммунологическим факторам совместимости, и производящие обмен ими с другими лечебными учреждениями как внутри страны, так и за ее пределами, называются банками

тканей и органов. Консервирование позволяет заготавливать органы и ткани, создавать запасы трансплантатов в банке тканей для использования их по мере необходимости, производить обмен трансплантатами между различными медицинскими учреждениями, подбирая наиболее подходящие по иммунологической совместимости для реципиента, находящегося иногда за многие сотни километров от места получения трансплантата. Консервируют такие органы, как сердце, кровеносные сосуды, легкие, трахею, печень, почки, железы внутренней секреции, кишечник, конечности, зубы, костный мозг, суставы и ткани – створчатые клетки, кровь, кожу, кость, хрящ, фасции, роговицу, склеру, плевру, перикард, брюшину, сердечные клапаны, нервы, сухожилия, мышцы, стенку мочевого пузыря, уретру, твердую мозговую оболочку.

*Створчатые клетки* – недифференцированные (незрелые) клетки, способны самообновляться, образуя новые створчатые клетки, делиться посредством митоза и дифференцироваться в клетки различных органов и тканей. В человеческом организме таких видов клеток более 220. Створчатые клетки сохраняются и функционируют и во взрослом организме, благодаря им может осуществляться обновление и восстановление тканей и органов. Тем не менее, в процессе старения организма их количество уменьшается. Створчатые клетки человека трансплантируют в лечебных целях. Например, трансплантация гемопоэтических створчатых клеток производится для восстановления процесса кроветворения при лечении раковых заболеваний крови.

### 15.3. КЛЕТочНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГОМЕОСТАЗА

Клеточные механизмы гомеостаза направлены на восстановление естественно погибших клеток наших тканей или органов в случае нарушения их целостности. К таким явлениям относится регенерация. *Регенерация* (греч. *regeneratio* – восстановление) – процесс обновления структурных элементов организма и восстановление их количества после повреждения, направленный на обеспечение необходимой степени функциональной активности. Регенерационный процесс проявляется на всех уровнях организации живой материи: обновляются белки клеток, составные части клеточных органелл, целые органеллы и сами клетки. Изучение явлений регенерации представляет большой интерес для медицины, ибо заживление любой, даже самой мелкой царапины, не говоря уже о таких сложных явлениях, как восстановление функции органов после травматизации или разрыва нерва, принадлежит к этому кругу явлений. Задача медицины – овладеть процессами восстановления утраченных

частей, научиться управлять регенерационными процессами. Явление регенерации хорошо выражено у представителей всех типов животных. У млекопитающих регенерация может осуществляться в виде молекулярной регенерации (различные уровни обновления молекул), внутриорганной, органной (увеличение числа органелл и гиперплазия ядерного аппарата) и клеточной регенерации (деление клеток).

В зависимости от особенностей регенерационной реакции в тканях и органах млекопитающих их можно распределить на три группы:

1) ткани и органы, для которых характерны клеточная регенерация (кости, рыхлая соединительная ткань, кроветворная система, эндотелий, мезотелий, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и мочеполовой системы);

2) ткани и органы, для которых характерна клеточная и внутриклеточная регенерация (печень, почки, легкие, гладкие и скелетные мышцы, вегетативная нервная система, поджелудочная железа, эндокринная система);

3) ткани, для которых характерна преимущественно (миокард) или исключительно (ганглиозные клетки центральной нервной системы) внутриклеточная регенерация.

В процессе эволюции сформировалось два типа регенерации: физиологическая и репаративная.

*Физиологическая регенерация – это процесс восстановления, происходящий после снашивания и утраты элементов организма в его естественной жизни.* Это универсальное явление, свойственное всем живым организмам: микроорганизмам, растениям, животным и человеку. К явлениям физиологической регенерации относят непрерывное отмирание и возобновление форменных элементов крови – эритроцитов и лейкоцитов, смену волос, замену молочных зубов постоянными, восстановительные процессы в матке женщины после менструации. В процессе физиологической регенерации участвуют так называемые камбиальные клетки, т.е. наименее дифференцированные и наименее специализированные клетки (например, камбиальными клетками эпидермиса кожи являются клетки базального слоя).

На течение физиологической регенерации влияют внешние и внутренние факторы. Так, понижение атмосферного давления вызывает увеличение количества эритроцитов. На их число оказывают влияние физическая нагрузка, прием пищи, световые ванны и т.д. О влиянии внутренних факторов можно судить по следующим примерам. Денервация конечности изменяет функцию костного мозга, что сказывается на снижении числа эритроцитов. Циклическое обновление

слизистой оболочки матки находится в тесной связи с секрецией женских половых гормонов. Следовательно, влияние эндокринных желез на физиологическую регенерацию несомненно.

Физиологическая регенерация поддерживает структурный гомеостаз и обеспечивает возможность выполнения органами их функций. Она является проявлением важнейшего свойства жизни – самообновления. Восполнение численности клеток за счет их деления является выражением так называемой пролиферативной регенерации. Об интенсивности пролиферации судят по количеству митозов, проходящихся на тысячу подсчитанных клеток. В физиологической регенерации выделяют две фазы: разрушительную и восстановительную. Образующиеся продукты распада части клеток в первую фазу стимулируют пролиферацию других клеток, чем и обеспечивается вторая фаза.

*Репаративная регенерация (греч. reparatio – починка) заключается в восстановлении органов и тканей, утраченных при ранении или повреждении тела.* Репаративная регенерация лежит в основе заживления ран, срастания костей после переломов, восстановления удаленных или поврежденных органов. Репаративная регенерация происходит не только после механических травм, но также после ожогов, химических и лучевых повреждений тканей. К репаративной регенерации относится восстановление, наступающее после разрушения тканей, вызванных различными заболеваниями, также восстановление после аутоотомии (самокалечения), когда животное, например, ящерица, отбрасывает часть хвоста, которая удерживается преследователем. У позвоночных репаративная регенерация может осуществляться в следующих формах (рис. 15.2):

а) полная регенерация, когда наблюдается восстановление исходной архитектоники ткани после ее повреждения;

б) регенерационная гипертрофия, когда на месте повреждения образуется рубец, а регенерация разворачивается в оставшейся части органа, масса которого увеличивается и в той или иной мере приближается к исходной в результате размножения клеток;

в) внутриклеточная компенсаторная гиперплазия ультраструктур, когда на месте повреждения образуется рубец, а восстановление исходной массы функционирующих структур происходит преимущественно или исключительно за счет гиперплазии ультраструктур в сохранившихся клетках, число которых не увеличивается, но увеличивается объем каждой из них.

Репаративная регенерация подразделяется на типичную (голоморфоз) и атипичную (гетероморфоз) (рис. 15.3). *Типичная регенерация*

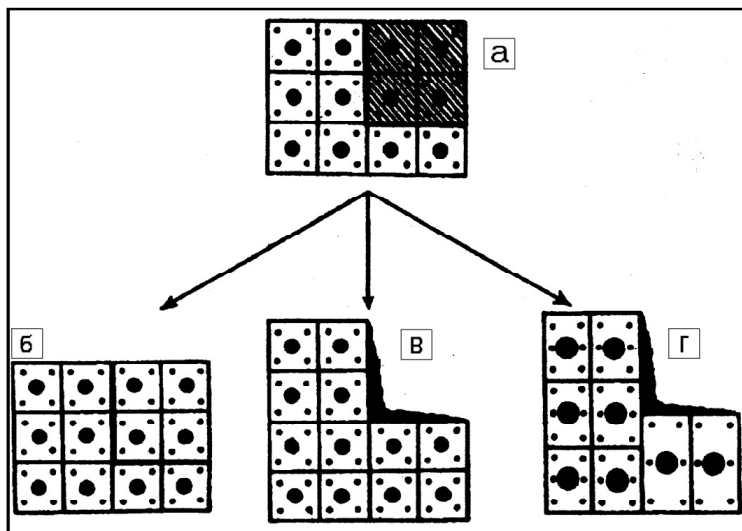


Рис. 15.2. Схема различных форм репаративной регенерации у млекопитающих:

а - повреждение участка ткани; б - полная регенерация; в - регенерационная гипертрофия; г - внутриклеточная регенерация (по Д.С. Саркисову и соавт.).

характеризуется восстановлением точно такого же органа, как и отторженный. Примером голоморфоза может служить восстановление конечности у аксолотля после ампутации. *Атипичная регенерация* характеризуется восстановлением органа, отличающегося по структуре от типичного. Например, при удалении глаза у рака вместе с лежащим у его основания нервным узлом, регенерирует вместо глаза членистая конечность. Изучение гетероморфозов важно для выяснения факторов, влияющих на регенерацию. Это необходимо знать для управления процессами восстановления утраченных органов.

Восстановление утраченных органов и тканей может осуществляться следующими путями: морфаллаксис, эпиморфоз, эндоморфоз, компенсаторная гипертрофия.

*Морфаллаксис* – это регенерация путем перестройки регенерирующего участка. При этом наблюдается перегруппировка оставшейся части организма. Величина новой особи или восстановленного органа сначала оказывается меньше исходной, но в дальнейшем увеличивается. Морфаллаксис наблюдается при регенерации гидры, планарии, асцидии и других организмов (рис. 15.4 а).

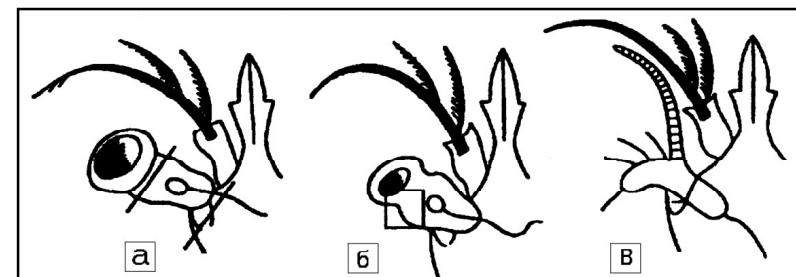


Рис. 15.3. Типичная и атипичная регенерация у рака:

а - глаз до операции (показаны 2 уровня ампутации глаза); б - при сохранении нервного узла восстанавливается глаз (гомоморфоз); в - при удалении нервного узла развивается членистый придаток (гетероморфоз) (по П.Б. Гофман-Кадошникову).

*Эпиморфоз* – способ регенерации, заключающийся в отрастании нового органа от ампутационной поверхности. Примерами эпиморфоза могут служить регенерация конечностей или хвоста у тритона или аксолотля, регенерация скелетной мышцы при удалении ее участка. У молодых личинок аксолотлей конечность может регенерировать за 3 недели, у взрослых тритонов – за один, два месяца. При эпиморфной регенерации не всегда образуется точная копия удаленной структуры. Такую регенерацию называют атипичной (рис. 15.4 б).

*Эндоморфоз, или регенерационная гипертрофия*, – это явление, при котором роста от раневой поверхности не происходит, а разрастается ткань остатка органа. Примером может служить регенерация печени у млекопитающих. При ранении печени удаленная часть органа никогда не восстанавливается, раневая поверхность заживает. Внутри оставшейся части усиливается размножение клеток и в дальнейшем возможно восстановление исходной массы и объема, но не формы органа. Функция печени также возвращается к норме (рис. 15.4 в).

*Компенсаторная гипертрофия* заключается в изменениях в одном из органов при нарушении в другом, относящемся к той же системе органов. Примером компенсаторной гипертрофии может быть увеличение в объеме одной из почек при удалении другой.

У млекопитающих, как и у человека, репаративная регенерация имеет место. В частности, хорошо срастаются переломы костей. За счет надкостницы восстанавливаются даже вылущенные кости. У человека возможно восстановление значительных участков кости путем постепенного раздвигания ее отломков. Восстановление сухожи-

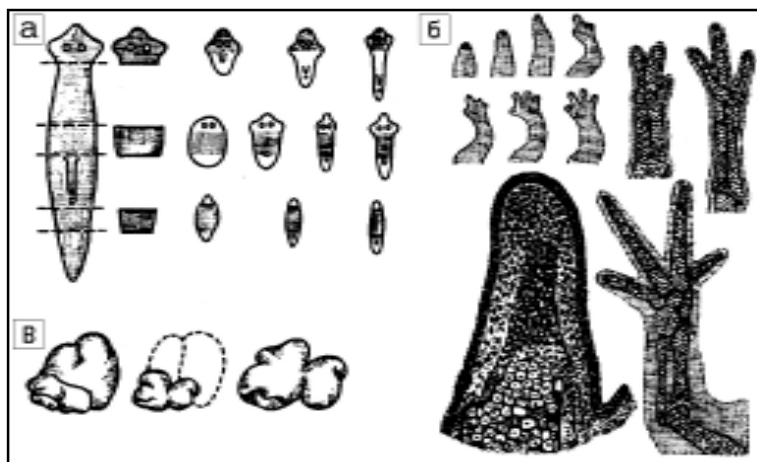


Рис. 15.4. Пути репаративной регенерации:

а - морфолаксис (из любого кусочка тела планарии может развиваться новая особь); б - эпиморфоз (последовательные стадии регенерации ноги у тритона); в - эндоморфоз (регенерационное гетеротрофия печени крысы после удаления ее части: 1 - неповрежденная печень; 2 - печень после удаления ее участка; 3 - регенерировавшая печень) (по Л.Д. Лиознеру).

лий было известно еще Н.И. Пирогову (1810-1881). Могут регенерировать периферические нервы путем отрастания нервных волокон от центрального конца. Регенерации способствует сшивание периферического и центрального отрезков нерва.

Установлено, что у млекопитающих регенерация внутренних органов, таких как печень, поджелудочная железа, селезенка, идет по типу эндоморфоза. Эндоморфоз может быть использован для нормализации функции патологически измененных органов. Так, после удаления патологически измененной части печени оставшаяся часть берет на себя функцию целого органа. На парных органах (почки, легкие, яичники и др.) при утрате одного из них или его части происходит компенсаторная гипертрофия неповрежденного органа. Так, при удалении доли легкого, оставшийся орган увеличивается в размерах и испытывает повышенную нагрузку. Путем эпиморфоза происходит восстановление стенок сосудов, мочевыводящих путей, которые отрастают от раневой поверхности.

Таким образом, физиологическая регенерация отражает собой сущность жизни – непрерывный распад и синтез белка, обновление клеток, тогда как репаративная регенерация возникает как реакция организма на нарушение физиологической и является по сути

физиологической регенерацией в больном организме. Иными словами, во время болезни физиологическая регенерация «трансформируется» в репаративную, которая по мере выздоровления снова возвращается в пределы физиологической.

#### 15.4. СИСТЕМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГОМЕОСТАЗА

Системные механизмы гомеостаза обеспечиваются взаимодействием важнейших регуляторных систем: нервной, эндокринной и иммунной. Особенностью нервной регуляции является быстрота наступления ответной реакции, проявление эффекта непосредственно в том месте, куда поступает сигнал, кратковременность реакции. Нервная регуляция гомеостаза контролируется и координируется центральной нервной системой. Нервные импульсы, поступая в клетки, ткани и органы, вызывают не только возбуждение и торможение, но и направляют, перестраивают протекающие в них химические процессы, регулируют анаболизм и катаболизм биологически активных веществ. Кроме того, установлено, что мозгу присуща эндокринная функция. В настоящее время известно более 50 нейrogормонов, причем наибольшее их количество обнаружено в гипоталамусе (вазопрессин, окситоцин, группы либеринов и статинов, регулирующих функцию гипофиза и др.). Вместе с тем гипоталамус является высшим центром вегетативной нервной системы, контролирующей функции внутренних органов симпатическим и парасимпатическим отделами. Примерами системных проявлений гомеостаза могут быть сохранение постоянства температуры, артериального давления. Элементарные и системные проявления гомеостаза можно рассматривать как норму реакции генотипа на изменения условий среды.

С позиций гомеостаза и адаптации нервная система является главным организатором всех процессов организма. В основе приспособления, уравнивания организмов с окружающими условиями, по И.П. Павлову, лежат рефлекторные процессы. Между разными уровнями гомеостатического регулирования существует четкая иерархическая соподчиненность в системе регуляции внутренних процессов организма. Самый первичный уровень составляют гомеостатические системы клеточного и тканевого уровней. Вторичный уровень представляют периферические нервные регуляторные процессы типа местных рефлексов. Далее в этой иерархии располагаются опосредованные центральной нервной системой замкнутые системы саморегуляции определенных физиологических функций с разнообразными каналами «обратной связи». Вершину этой пирамиды занимает



кора больших полушарий.

В сложном многоклеточном организме как прямые, так и обратные связи осуществляются не только нервными, но и гормональными (эндокринными) механизмами. Каждая из желез, входящая в эндокринную систему, оказывает влияние на прочие органы этой системы и, в свою очередь, испытывает влияние со стороны последних. Основной принцип гомеостаза в эндокринной системе может быть сформулирован как сохранение равновесия между напряжением секреторной активности данной железы и концентрацией ее гормона, циркулирующего в крови. Так, например, когда количество гормонов щитовидной железы повышается сверх нормы, функциональная активность самой железы ослабляется, и наоборот.

Эндокринные железы можно разделить на две группы. Передняя доля гипофиза считается центральной, а прочие эндокринные железы – периферическими. Это деление основано на том, что передняя доля гипофиза продуцирует тропные гормоны, которые активируют некоторые периферические эндокринные железы. В свою очередь, гормоны периферических эндокринных желез действуют на переднюю долю гипофиза, угнетая секрецию тропных гормонов. Регуляторные механизмы эндокринной системы осуществляются посредством гормонов, выделяемых в жидкую соединительную ткань организма (кровь, лимфа) с последующим действием на клетки-мишени, имеющие чувствительные к данному гормону рецепторы на клеточной мембране, или на органы-мишени. Эффект действия длительный. Регуляция деятельности желез внутренней секреции осуществляется, в основном, через гипоталамус и находящийся под его контролем гипофиз (передняя доля) по принципу прямой и отрицательной обратной связи.

Таким образом, в гипоталамусе происходит интеграция нервных и эндокринных элементов в нейроэндокринную систему. В гуморальной регуляции гомеостаза, кроме гормонов, принимают участие и другие высокоактивные биологические вещества – катехоламины, их предшественники и продукты превращения: ацетилхолин, гистамин, серотонин, простагландины, кинины и др. Реакции, обеспечивающие гомеостаз, не могут ограничиваться какой-либо одной эндокринной железой, а захватывают в той или иной степени все железы. Возникающая реакция приобретает цепное течение и распространяется на другие эффекторы. Физиологическое значение гормонов заключается в регуляции других функций организма, а потому цепной характер реакций должен быть выражен максимально.

Постоянные нарушения внутренней среды организма способствуют сохранению ее гомеостаза в течение длительной жизни. Если создать такие условия жизни, при которых ничто не вызывает существенных сдвигов внутренней среды, то организм окажется полностью безоружен при встрече с окружающей средой и вскоре погибнет.

## 15.5. СТАРЕНИЕ И ГОМЕОСТАЗ

При старении наблюдаются нарушения гомеостаза на всех уровнях организации организма. На молекулярно-генетическом уровне при старении в хромосомах наблюдается увеличение содержания гистонов, становятся более прочными их связи с ДНК, уменьшается число кислых белков. Участки ДНК, соединяющие нуклеосомы, становятся менее доступными для нуклеаз. За счет снижения активности ДНК-полимеразы уменьшается скорость репликации ДНК. Снижение активности репарирующих ферментов приводит к повреждению структуры ДНК и, как следствие, нарушению процессов транскрипции и трансляции, появлению аномальных белков. При старении нарушаются процессы экспрессии и репрессии генов, увеличивается число мутировавших генов. У людей старше 75 лет наблюдается повышение частоты хромосомных aberrаций. На клеточном уровне нарушения гомеостаза при старении выражаются в изменениях мембранных систем, осмотических свойств клетки, электрического потенциала, обмена между клетками и жидкой внутренней средой организма, процессов метаболизма, нарушения процессов деления клеток и т.д. Старение приводит к изменениям системных механизмов гомеостаза. Атрофические процессы в коре головного мозга, угасание функции эндокринной системы обуславливают нарушение нейрогуморальной регуляции гомеостаза.

Оценивая гомеостаз в старости, следует иметь в виду два важных обстоятельства.

1. Все гомеостатические величины сложнорегулируемы. Один и тот же уровень обмена и функции имеет в разные возрастные периоды неодинаковое внутреннее обеспечение. Так, артериальное давление у старых и молодых людей существенно не различается. Однако у молодых оно поддерживается за счет увеличения работы сердца, а у старых – за счет высокого тонуса сосудов.

2. Исходный уровень ряда функций в разные возрастные периоды различается несущественно. Вместе с тем, надежность, потенциальные возможности, диапазон приспособления функций при старении существенно падают. Если использовать функциональные нагрузки, то отчетливо выявляются возрастные различия в уровне деятельности организма. Так после физической нагрузки у пожилых людей уро-

вень артериального давления, ритм сердечных сокращений, работа сердца, потребление кислорода медленнее возвращаются к исходной величине, чем у молодого человека. Следовательно, приспособительные механизмы, возникающие в ходе старения, оказываются уже недостаточными, чтобы сохранить уровень обмена и функции при различных нагрузках.

## 15.6. БИОЛОГИЧЕСКИЕ РИТМЫ И ГОМЕОСТАЗ

Все жизненные процессы организма подчинены строгой ритмичности: суточной, месячной, годовой и т.д. Установлено, что проблемы влияния гелио- и геофизических факторов на процессы адаптации человека тесно соприкасаются с проблемами биоритмологии. Главный признак ритмических процессов – их повторяемость. *Под ритмами понимают периодически повторяющиеся явления природы. Ритмы, регистрируемые в живом мире, называются биологическими или биоритмами. Их можно охарактеризовать как регулярные количественные и связанные с ними качественные изменения некоторых особенностей биологических процессов, происходящих на разных уровнях организации живого: клеточном, тканевом, организменном и популяционном.* Количество делящихся клеток неодинаково в разные часы суток, что и привело к открытию суточных ритмов клеточных делений. *Хронобиология* (греч. *chronos* – время, + биология) изучает механизмы регуляции суточных ритмов, митотической активности, что имеет важное значение для медицины. Существование самой суточной периодичности биологических процессов указывает на регулируемость физиологической регенерации организма. Кроме суточных, существуют еще месячные и годовые циклы обновления тканей и органов (рис. 15.5). Примерами месячных ритмов может служить менструальный цикл у женщин, годовых – изменение репродуктивной способности у человека в зависимости от сезона года.

Ритм нервной системы определяет ритм возбуждения и торможения, в частности, сна и бодрствования. Этот фундаментальный ритм высших организмов обеспечивает деятельность всех систем. Подвержен периодизации электролитический и гормональный состав внутренней среды организма, что связано с ритмичной работой эндокринных желез, которые, в свою очередь, определяют ритмы некоторых функций организма. Всем клеткам организма свойствен самостоятельный суточный ритм, не зависящий от гормонов.

*Биологические ритмы, совпадающие по длительности с соответствующими геофизическими циклами, называют «эколо-*

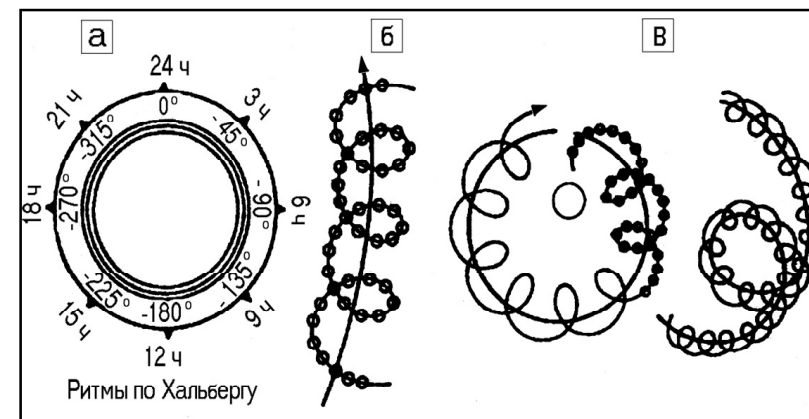


Рис. 15.5. Биологические ритмы организма:

а - суточные; б - месячные; в - годовые (по В.П. Казначееву).

*гическими» или «адаптивными».* Это – многолетние, годовые, сезонные, лунные, приливо-отливные и суточные изменения жизнедеятельности.

Современный человек избавлен от строгой необходимости сохранения естественных природных ритмов. Его питание, лекарственные средства почти полностью могут имитировать любые ритмологические ситуации. Однако, выход из болезни без сохранения естественного биоритма – есть одно из условий перехода острого процесса в хронический. Хронический патологический процесс – это проявление так называемой хронопатологии. Возникновение хронических патологических процессов может быть результатом противоречивости биологического и социального в человеке. По существу, человек вступает в период хронических заболеваний независимо от их этиологической и патогенетической характеристики.

Анализ хронобиологических закономерностей в общебиологическом эволюционном плане способствует более глубокому изучению биологических механизмов гомеостаза человека и целенаправленному использованию эффективных средств, повышающих устойчивость организма к экстремальным факторам.

Итак, гомеостаз – большая проблема современной биологии и медицины, потому что явление гомеостаза означает не только сохранение постоянства или оптимальное восстановление и приспособление организма в онтогенезе к условиям окружающей среды. С механизмами гомеостаза связано качественное изменение свойств организма и

его реактивности. Сама болезнь по своей биологической сущности также представляет собой проблему гомеостаза, нарушения его механизмов и путей восстановления. На основе закономерностей гомеостаза проводится разработка эффективных методов гигиены и рациональной терапии. Решение многих вопросов этой проблемы – дело будущего.

## ГЛАВА XVI. СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНАТОМИЯ СИСТЕМ ОРГАНОВ ПОЗВОНОЧНЫХ

*Сравнительная анатомия – раздел анатомии, изучающий строение одних и тех же систем органов у различных животных.* На основании сравнительного сходства она устанавливает исторические связи и общность происхождения различных групп животных, позволяет проследить последовательные преобразования одного и того же органа в процессе его развития и понять главное направление эволюционного процесса. Поскольку сходства более ярко выражены в зародышевом состоянии, сравнительная анатомия сочетает изучение взрослых форм со сравнительным изучением органов на стадиях эмбрионального развития. Человек – существо животного происхождения и те сложные структуры, с которыми имеет дело врач, являются результатом длительного процесса развития его предков. Поэтому важны знания исторического развития основных систем органов позвоночных животных для специалистов в области медицины.

*Знания о сравнительной анатомии систем органов позвоночных позволяют врачу:* отличить врожденный порок развития от нарушения, вызванного тератогенными факторами; определить пути формирования уродств; установить регенерационные возможности тканей и органов; разрабатывать рациональные пути оперативного устранения дефектов развития; правильно использовать ткани различного эмбрионального происхождения при проведении операций по их пересадке (средняя кишка энтодермального, а задняя – эктодермального происхождения).

### 16.1. ИНДИВИДУАЛЬНОЕ И ИСТОРИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ. БИОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЗАКОН. ФИЛОГЕНЕЗ КАК ПРОЦЕСС ЭВОЛЮЦИИ ОНТОГЕНЕЗОВ

Сопоставляя стадии развития зародышей разных видов и классов хордовых, Карл Бэр открыл закон зародышевого сходства. Закон

включает три основных положения.

1. Эмбрионы животных одного типа на ранних стадиях развития сходны.

2. Эмбрионы последовательно переходят в своем развитии от более общих признаков типа к более частным. В последнюю очередь развиваются признаки, указывающие на принадлежность эмбриона к определенному роду, виду, и, наконец, индивидуальные черты.

3. Эмбрионы разных представителей одного типа постепенно обособляются друг от друга.

Карл Бэр не был эволюционистом и не связывал открытые им закономерности онтогенеза с процессом филогенеза. Ч. Дарвин показал, что закон зародышевого сходства свидетельствует об общности происхождения и единства начальных этапов эволюции в пределах типа хордовых. Сопоставляя онтогенез ракообразных с морфологией их вымерших предков, Ф. Мюллер сделал вывод, что ныне живущие ракообразные в своем индивидуальном развитии (*онтогенезе*) повторяют путь, пройденный их предками (*филогенез*). Преобразования онтогенеза в эволюции осуществляются за счет добавления к нему дополнительных стадий или надставок. На основе наблюдений Ф. Мюллера, Э. Геккель (1866) сформулировал биогенетический закон: "*Онтогенез представляет собой краткое и быстрое повторение филогенеза*". Сущность закона – организм в своем индивидуальном развитии повторяет отдельные черты своих предков. Современная трактовка закона: "*Онтогенез представляет собой краткое и быстрое повторение филогенеза на ранних стадиях эмбрионального развития*".

В онтогенезе различают три вида модусов (эволюционных изменений): палингенезы; ценогенезы; филэмбриогенезы.

**Палингенезы** (греч. *palin* – снова, *genesis* – происхождение) – признаки зародышей, повторяющие признаки отдаленных предков (закладка у позвоночных хорды, нервной трубки, жаберных щелей, предпочки). Образование палингенезов может сдвигаться во времени (*гетерохронии*) и в пространстве (*гетеротопии*). Примером гетерохронии может быть более ранняя закладка нервной системы и запаздывание формирования половой системы, гетеротопии – изменение места закладки предпочки, первичной и вторичной почек.

**Ценогенезы** (греч. *seaios* – новый, *genesis* – происхождение) – появление у зародыша признаков, несвойственных предкам. Ценогенезы имеют приспособительное значение, обеспечивают более высокую вероятность выживания потомства и исчезают у взрослых организмов. К ценогенезам относят провизорные органы – амнион,

хорион, аллантоис зародышей наземных позвоночных.

**Филэмбриогенезы** – эволюционные наследственные морфо-физиологические преобразования животных организмов, определяющие новые направления филогенеза. Приобретаются в процессе эмбрионального развития, сохраняются во взрослом состоянии и наследуются потомкам. Филэмбриогенезы объясняют связь между онтогенезом и филогенезом. Появляться у эмбрионов на различных стадиях развития: ранних, средних и поздних. Академик А.Н. Северцов выделил три основных способа изменений онтогенеза: анаболию, девиацию и архаллакис.

*Анаболия (надставка)* – появление новых признаков и перестройка формообразования происходит на конечных стадиях эмбрионального развития. До возникновения анаболии орган развивается также как у предка. Примерами анаболий может быть развитие почки высших позвоночных, которая проходит стадии предпочки, первичной и вторичной почек; формирование пера у птиц; эволюционные преобразования конечности у лошадей (усиленное развитие среднего пальца при редукции боковых).

*Девиация (лат. deviatio – отклонение)* – отклонения в онтогенезе органа животных происходят на средних этапах индивидуального развития. Примером девиации может быть развитие роговых чешуек у рептилий, которые в начальных стадиях развития сходны с закладкой плакоидной чешуи у акул и образуются за счет уплотнения эпидермиса и накопления под ним соединительной ткани. На средних этапах эмбрионального периода чешуя начинает развиваться по другому пути.

*Архаллакис (греч. arche – начало, allaxis – изменение)* – отклонения в индивидуальном развитии происходят на самых ранних стадиях морфогенеза, приводя к перестройке всех последующих его стадий. Примером архаллакиса может быть развитие волоса, гомологичного эмбриональным закладкам чешуи рыб и рептилий.

## 16.2. ПОКРОВЫ ТЕЛА

У хордовых животных покровы тела образованы двумя компонентами: эпидермисом эктодермального происхождения и дермой (кутис, кориум) мезодермального происхождения. Основными направлениями эволюции кожных покровов считаются: смена слизистого эпителия на сухой ороговевающий; изменение соотношения между кориумом и эпидермисом в сторону преобладания кориума; дифференцировка желез и появление производных эпидермиса.

У анамний строение кожи характеризуется следующими чертами:

эпидермис многослойный с большим количеством слизистых клеток, функционирующих как одноклеточные или многоклеточные железы; дерма с плотными рядами коллагеновых и эластических волокон, располагающихся правильными чередующимися слоями – продольными и вертикальными.

У амниот в связи с выходом на сушу наблюдается крупнейший ароморфоз – замена слизистого эпителия сухим роговым покровом. Это преобразование явилось важным приспособлением в процессе их эволюции и расселения на суше. Эпидермис амниот делится на 2 слоя: мальпигиевый (ростковый) и роговой. У рептилий и птиц в отличие от млекопитающих в коже отсутствуют железы (кроме небольшого количества желез специального назначения – бедренные железы ящериц, мускусная железа крокодила, копчиковая железа птиц). У млекопитающих кожа, наоборот, очень богата железами (потовые, сальные, молочные). За счет рогового слоя у амниот образуются его производные – роговые пластинки, чешуя, перья, когти, ногти. Говоря о производных кожи позвоночных, следует помнить, что чешуя рыб не эпителиального, а мезодермального происхождения и является костной, а не роговой.

К порокам развития кожных покровов у человека относятся: локальный гипертрихоз тела; повышенное ороговение кожи; отсутствие потовых желез; полителития (увеличение количества сосков); полимастия (увеличение количества молочных желез); гемангиомы (доброкачественные сосудистые опухоли на коже); телеангиэктозии (расширение капилляров).

## 16.3. ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Формирование головного мозга у всех позвоночных начинается с образования на переднем конце нервной трубки трех вздутых или мозговых пузырей: переднего (prosencephalon), среднего (mesencephalon) и заднего (rhombencephalon). В дальнейшем передний мозговой пузырь делится поперечной перетяжкой на два отдела. Первый из них (передний) образует передний отдел головного мозга (telencephalon), который у большинства позвоночных образует так называемые полушария головного мозга. Из задней части переднего мозгового пузыря развивается промежуточный мозг (diencephalon). Средний мозговой пузырь не делится и целиком преобразуется в средний мозг (mesencephalon). Задний мозговой пузырь также подразделяется на два отдела: в передней его части образуется задний мозг или мозжечок (metencephalon, или cerebellum), а из заднего отдела образуется продолговатый мозг (myelencephalon или medulla oblongata),

который без резкой границы переходит в спинной мозг (рис. 16.1.а).

В процессе образования пяти мозговых пузырей полость нервной трубки образует ряд расширений, которые носят название мозговых

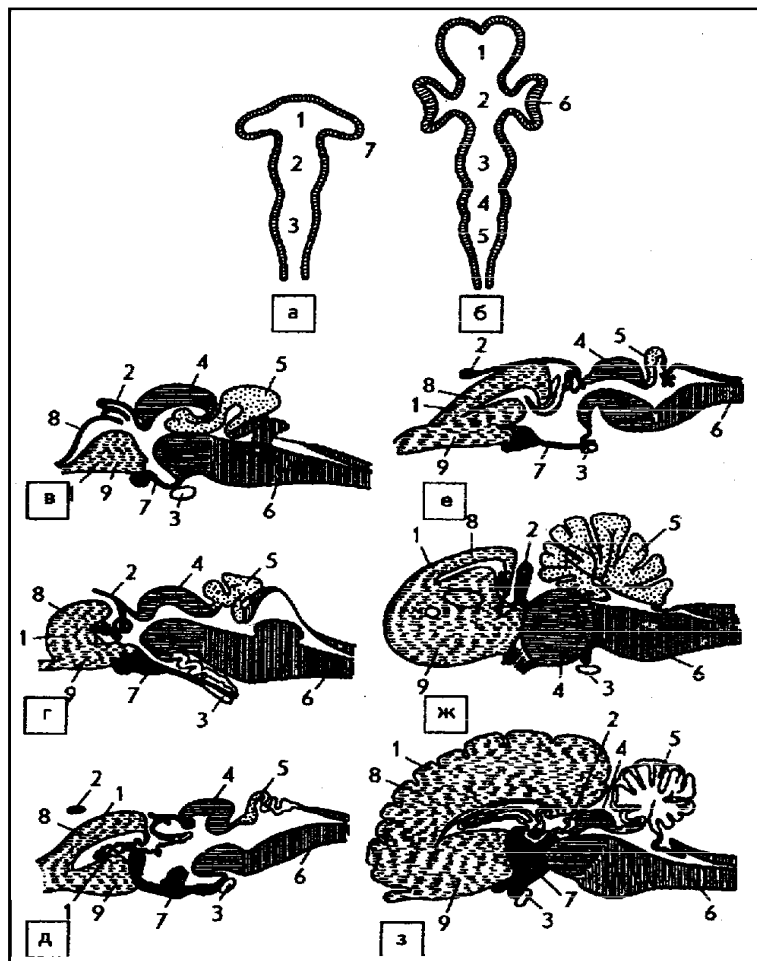


Рис. 16.1. Головной мозг млекопитающих:

а - стадия трех мозговых пузырей; б - стадия пяти мозговых пузырей (1 - передний мозг; 2 - промежуточный мозг; 3 - средний мозг; 4 - мозжечок; 5 - продолговатый мозг; 6 - глазной бокал; 7 - глазной пузырь); в - костистая рыба; г - электрический скат; д - лягушка; е - рептилия; ж - птица; з - млекопитающее (1 - передний мозг; 2 - эпифиз; 3 - гипофиз; 4 - средний мозг; 5 - мозжечок; 6 - продолговатый мозг; 7 - промежуточный мозг; 8 - мантия или крыша мозга; 9 - полосатые тела) (по Ф.Ф.Талызину).

желудочков. Полость переднего мозга носит название боковые желудочки, промежуточного – третий желудочек, продолговатого мозга – четвертый желудочек, среднего мозга – сильвиев канал, который соединяет 3-й и 4-й желудочки. Задний мозг полости не имеет.

В каждом отделе мозга различают крышу или мантию (pallium) и дно или основание (basis). Крышу составляют части мозга, лежащие над желудочками, а дно – под желудочками. Вещество мозга не однородно. Темные участки – серое вещество, светлые – белое вещество. Белое вещество – скопление отростков нервных клеток с миелиновой оболочкой, которая богата липидами, придающими беловатую окраску. Серое вещество – скопление нервных клеток между элементами нейроглии. Слой серого вещества на поверхности крыши любого отдела мозга носит название коры (cortex).

Таким образом, у всех позвоночных головной мозг состоит из 5 отделов, расположенных в одной и той же последовательности. Однако, степень их развития неодинакова у представителей различных классов. Эти различия обусловлены филогенезом. Выделяют три типа головного мозга: ихтиопсидный (гр. *ichthys* – рыба), завропсидный (гр. *sauros* – ящер) и млекопитающий (лат. *mammalis* – грудной). Ихтиопсидному типу мозга относят мозг рыб и амфибий (рис. 16.1.в, г, д). К завропсидному типу мозга относят мозг пресмыкающихся и птиц (рис. 16.1.е, ж). К млекопитающему типу мозга относят мозг млекопитающих (рис. 16.1.з).

Основными направлениями эволюции головного мозга считаются: смена расширения переднего конца нервной трубки на головной мозг; дифференцировка головного мозга на отделы и развитие желудочков мозга; смещение центра регуляции нервной деятельности из среднего мозга в дно переднего мозга, а затем в кору переднего мозга; появление архикортекса и смена его на неокортекс; увеличение объема головного мозга и поверхности коры за счет появления и развития извилин; увеличение количества пар черепно-мозговых нервов.

К онтофилогенетически обусловленным нарушениям развития ЦНС относят пороки развития спинного мозга, головного мозга и нарушения дифференцировки коры.

Среди пороков развития спинного мозга встречаются спинно-мозговые грыжи, амиелия (отсутствие спинного мозга), гидромиелия (водянка спинного мозга), дипломиелия (удвоение спинного мозга в области шейного или поясничного утолщения).

К порокам развития головного мозга относятся кисты, анэнцефалия (недоразвитие переднего мозга), проэнцефалия (неразделение полушарий переднего мозга с недоразвитием коры), микроцефалия

(общее недоразвитие головного мозга), полная или частичная макроцефалия, гидроцефалия (водянка головного мозга), обусловленная скоплением цереброспинальной жидкости в желудочках мозга или субарахноидальном пространстве, недоразвитие лобных долей или отдельных отделов головного мозга, черепно-мозговые грыжи.

Среди пороков нарушения дифференцировки коры встречаются агирия (отсутствие извилин), олигогирия (малое количество утолщенных извилин), полигирия (большое число мелких извилин).

## 16.4 ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ОБЛАСТЬ И ШЕЙНЫЙ ОТДЕЛ КИШЕЧНОЙ ТРУБКИ ПОЗВОНОЧНЫХ

### 16.4.1 ФОРМИРОВАНИЕ ЧЕРЕПА ПОЗВОНОЧНЫХ

У позвоночных спинной отдел мезодермы сегментируется и образует сомиты, а брюшной остается несегментированным. Сомиты отделяют на своей внутренней стороне склеротомы, дающие начало осевому скелету (рис. 16.2). В области головы мезодерма также сегментируется. В спинном ее отделе развиваются сомиты головы, в брюшном отделе боковая пластинка головы тоже сегментируется в отличие от туловища.

Череп распадается на два отдела – осевой и висцеральный. Осевой череп (нейрокраниум) представляет собой как бы продолжение

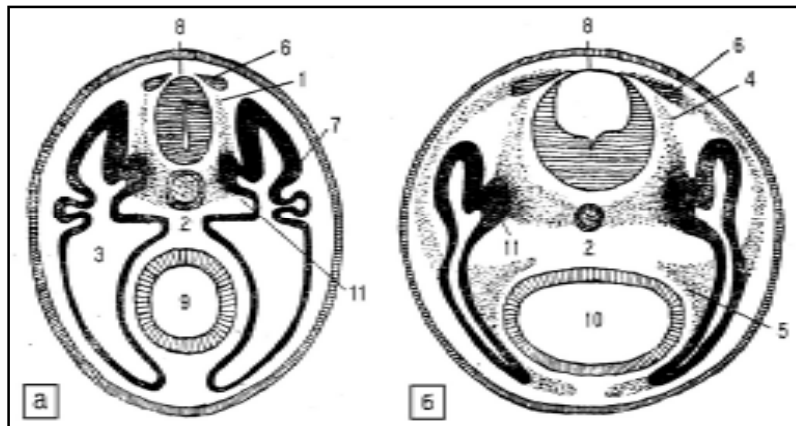


Рис. 16.2. Источники образования осевого скелета позвоночного: разрез через туловище (а) и через голову зародыша позвоночного (б):

1 - закладка дуг позвоночника; 2 - хорда; 3 - полость тела; 4 - закладка осевой части черепа; 5 - закладка висцерального скелета; 6 - ганглионарная пластинка; 7 - миотом; 8 - мозг; 9 - кишка; 10 - глотка; 11 - склеротом (по И.И. Шмальгаузену).

осевого скелета туловища и служит для защиты центральной нервной системы. Висцеральный череп (спланхнокраниум) представляет скелет передней части кишечника. Он состоит из висцеральных дуг, из которых передние преобразованы в органы захвата пищи, а остальные служат для поддержания органов дыхания.

На ранних этапах развития осевой и висцеральный отделы черепа не были связаны между собой. Позднее такая связь возникает. Общие для всех зародышей закладки осевого и висцерального черепа в процессе постэмбрионального развития претерпевают изменения в соответствии с особенностями исторического развития каждого класса.

**Осевой отдел (нейрокраниум).** Филогенетически мозговой череп прошел три стадии развития: перепончатую, хрящевую и костную. У круглоротых он весь перепончатый и не имеет несегментированной передней части. У хрящевых рыб череп хрящевой, который включает в себя как переднюю, так и заднюю первично сегментированную части. Осевой череп у костных рыб становится костным за счет процессов окостенения его основания (клиновидная, решетчатая и основная кости), а также за счет возникновения костей в его верхней части (носовые, лобные и теменные).

У зародышей всех позвоночных черепная коробка закладывается под головным мозгом в виде двух пар хрящей. Задняя пара хрящей представляет собой удлиненные пластинки, расположенные по бокам переднего конца хорды, и называются парахордами. Передние пары хрящей, или трабекулы, лежат впереди от хорды под основанием переднего мозга. Одновременно с этими хрящевыми закладками у зародыша формируются парные хрящевые капсулы вокруг зачатков органов чувств: слуха, обоняния, а также глазничные хрящи (рис. 16.3 а, б).

Положение парахордалий по отношению к хорде сходно с положением элементов позвоночника к хорде в туловищной части. В задней части парахордалии обнаруживают следы сегментации, на основании чего считают, что парахордалии возникли путем слияния определенного количества позвонков. В то же время трабекулы не имеют сходства со структурами осевого скелета и очевидно представляют собой новообразования.

Трабекулы и парахорды разрастаются и сливаются между собой, образуя черепную коробку, прикрывающую мозг снизу и с боков. Слуховые и обонятельные капсулы также прирастают к черепной коробке. Глазничные хрящи скелета срастаются с основанием черепа, а затем, разрастаясь вверх, заполняют боковые стенки.

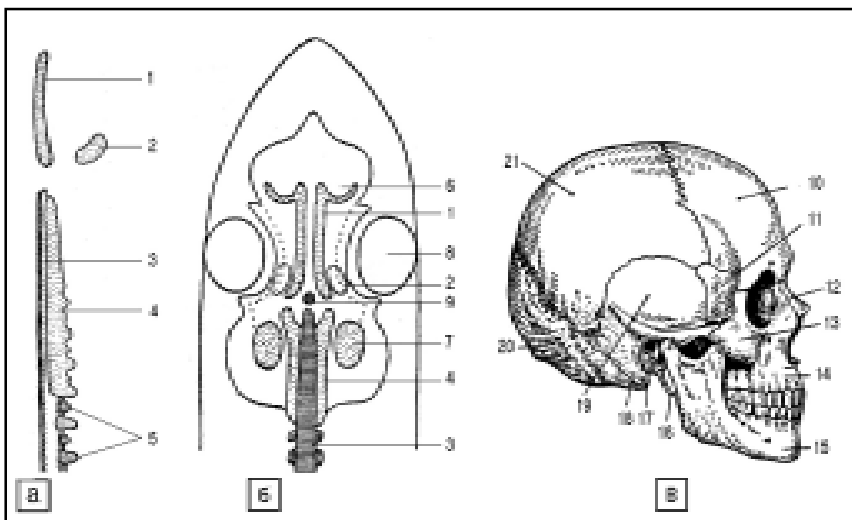


Рис. 16. 3. Формирование осевого черепа позвоночных:

а - схема закладок осевого черепа; б - хрящевые закладки осевого черепа акулы; в - черепа человека; 1 - трабекулы; 2 - глазничные хрящи; 3 - хорда; 4 - паракордэлии; 5 - верхние дуги позвоночника; 6 - обонятельная область; 7 - слуховая капсула; 8 - затылочная область; 9 - гипофиз; 10 - лобная кость; 11 - большое крыло основной кости; 12 - носовые кости; 13 - скуловая кость; 14 - верхнечелюстная кость; 15 - нижняя челюсть; 16 - шиловидный отросток височной кости; 17 - наружное слуховое отверстие; 18 - сосцевидный отросток височной кости; 19 - височная кость; 20 - затылочная кость; 21 - теменная кость (а,б – по И.И.

Шмальгаузену; в – по БЭС).

У хрящевых рыб осевой череп плотно охватывает головной мозг. В нем появляется затылочный отдел. Слуховые капсулы включаются в боковые стенки черепа, а обонятельные хрящи присоединяются к передней его части.

У костных рыб формируется вторичный череп из накладных костей, который покрывает первичный череп сверху парными теменными, лобными и носовыми костями и снизу большой непарной костью (парасфеноид) и с боков надвисочными и чешуйчатыми костями.

Первичный череп земноводных не отличается от первичного черепа рыб, который также покрывается вторичным черепом. Для него характерно сокращение числа костных элементов.

Осевой череп рептилий в отличие от земноводных образован только за счет костной ткани.

У млекопитающих в осевом черепе наблюдается уменьшение чис-

ла костей за счет их слияния. Меняется конфигурация черепа в связи с прогрессивным увеличением объема мозга. Передняя стенка черепной коробки сближается с обонятельными капсулами, а мозговая полость надвигается на носовую. У человека мозговая полость располагается над носовой (рис. 16.3 в).

В затылочной области черепа млекопитающих боковые затылочные кости образуют вместе с основной затылочной костью парные затылочные бугры. Затылочное отверстие у форм с сильно развитым мозгом перемещается вниз, располагаясь у человека почти в одной плоскости с основанием черепа. Все четыре затылочные кости срастаются в одну затылочную кость.

В слуховой капсуле млекопитающих развивается несколько окостенений, которые очень рано срастаются в одну каменистую кость. Наружное окостенение стенки слуховой капсулы образует сосцевидную часть каменистой кости, которая у человека выступает в виде сосцевидного отростка. С этой околоушной костью вступает в тесную связь еще две покровные кости – барабанная и чешуйчатая, которые у человека срастаются в одну височную кость. У приматов и человека височная кость имеет приросты, получившие название височных крыльев.

В глазнично-височной области развиваются еще две непарные кости – основная клиновидная и передняя клиновидная. К передней клиновидной кости по бокам прирастают глазнично-клиновидные кости, образующие глазничные крылья клиновидной кости.

Впереди клиновидных костей в обонятельной области черепа из нескольких окостенений развивается решетчатая кость. Боковые части решетчатой кости имеют ячеистое строение и от них внутрь носовой полости свешиваются пластинчатые выросты или обонятельные раковины (хоаны).

Крыша черепа млекопитающих образована теменными и лобными костями. Теменные кости нередко срастаются между собой (у клоачных, многих сумчатых, копытных). Лобные кости также срастаются у насекомоядных, рукокрылых, приматов и человека.

Височная область черепа у млекопитающих прикрыта скуловой дугой. У них глазница не отграничена от височной ямы. У приматов глазница отгораживается от височной ямы костной стенкой.

Вторичные верхние челюсти образуют переднюю нижнюю часть черепа. Предчелюстные кости млекопитающих отличаются отсутствием переднего отростка, ограничивающего ноздри спереди и с внутренней стороны, что обусловило у них развитие наружного носа. Межчелюстные кости срастаются у приматов и человека в одно це-

лое с челюстными костями. Челюстные кости образуют большую часть верхней челюсти и участвуют в образовании наружной стенки носовой полости.

**Висцеральный череп (спланхнокраниум).** Висцеральная часть черепа представлена у зародыша в виде независимых друг от друга висцеральных дуг, которые закладываются в шейном отделе кишечника, имеют метамерное расположение и отделены друг от друга висцеральными щелями. Все висцеральные дуги зародыша закладываются одинаково из мезенхимы, которая затем превращается в хрящ.

Висцеральный скелет закладывается как аппарат, укрепляющий жаберную систему, охватывая переднюю часть кишечной трубки, и дифференцируется на челюстную дугу, служащую для захвата пищи, подъязычную дугу – для прикрепления к черепной коробке и на жаберные дуги, служащие для прикрепления жаберных лепестков. Висцеральный скелет хорошо выражен только у рыб (рис. 16.4 а).

Висцеральная часть черепа у зародышей позвоночных представлена метамерно расположенными хрящевыми дугами. Последние охватывают подобно обручам начальный отдел пищеварительного тракта. Дуги отделены друг от друга висцеральными щелями. У зародыша первая и вторая дуги отличаются от остальных расчленением на меньшее количество составных элементов и большей их массивностью. Первую дугу называют челюстной, а вторую – подъязычной или гиоидной. Остальные дуги, начиная с третьей, называют жаберными, так как у низших позвоночных они служат опорой для жаберного аппарата (рис. 16.4 в).

У хрящевых рыб висцеральный череп образован висцеральными дугами. Первая из них (челюстная) состоит из 2-х крупных хрящей, вытянутых в передне-заднем направлении, образуя верхний (небно-квадратный) и нижний (Меккелев) хрящи. Верхние и нижние хрящи каждой стороны срастаются между собой. Они выполняют функции первичных челюстей. Вторая висцеральная дуга (подъязычная) образована из двух парных и одного непарного хряща, который соединяет снизу парные хрящи между собой. Верхний элемент пары называется гиомандибулярный хрящ, нижний парный элемент – гиоид и непарный элемент – копула. Верхний край гиомандибулярного хряща соединяется с черепной коробкой, нижний – с гиоидной (подъязычной) дугой, а передний – с лежащей вереди челюстной дугой. Челюстная дуга присоединяется к черепу с помощью подъязычной дуги, а гиомандибулярный хрящ выполняет роль подвеска для челюстной дуги. Такой тип соединения челюстей с черепом называется гиостилией, а череп –

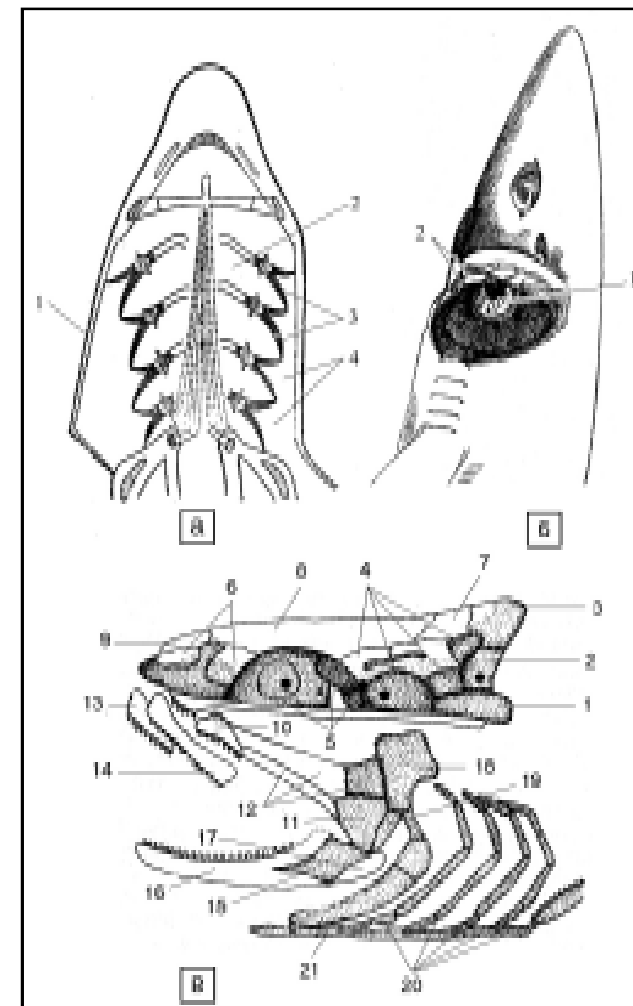


Рис. 16.4. Висцеральный скелет позвоночных:

а - горизонтальный разрез через голову костистой рыбы (1 - жаберная крышка; 2 - ротовая и жаберная полость; 3 - жаберные листки; 4 - наружные жаберные полости); б - вскрытый первый жаберный мешок акулы (1 - первая жаберная дуга; 2 - гиоид); в - череп окуня (1 - основная, 2 - боковая и 3 - верхняя затылочные кости); 4 - ушные кости; 5 - клиновидные кости; 6 - обонятельные кости; 7 - теменная, 8 - лобная, 9 - носовая, 10 - небная, 11 - квадратная, 12 - крыловидная, 13 - межчелюстная, 14 - верхнечелюстная, 15 - сочленовная, 16 - зубная, 17 - угловая, 18 - подъязычно-челюстная, 19 - соединительная кости; 20 - жаберные дуги; 21 - подъязычная дуга (по И.И. Шмальгаузену).



гиостильным (рис 16.4 а). Остальные дуги (3-7) образуют опору для дыхательного аппарата.

У костных рыб верхняя челюсть вместо одного крупного небно-квадратного хряща состоит из пяти элементов: небный хрящ, квадратная кость и три крыловидные кости. Впереди от первичной верхней челюсти образуется предчелюстная и челюстная кости, снабженные крупными зубами. Они становятся вторичными верхними челюстями. Дистальный конец первичной нижней челюсти покрывает большая зубная кость. Она выдается далеко вперед и образует вторичную нижнюю челюсть. У костных рыб функция челюстей переходит к вторичным челюстям, образованным накладными костями. Череп костных рыб также гиостильный, поскольку подъязычная дуга сохраняет функцию подвеса челюстей к черепу (рис. 16.4 в).

У земноводных висцеральный отдел черепа становится аутоотильным, поскольку у них челюстная дуга соединяется с черепом непосредственно благодаря срастанию небного хряща челюстной дуги (первичная верхняя челюсть) на всем протяжении с осевым черепом (рис. 16.5 б). Нижнечелюстной отдел сочленяется с верхнечелюстным и получает связь с черепом без участия подъязычной дуги, а гиомандибулярный хрящ освобождается от функции подвеса челюстей. Гиомандибулярный хрящ редуцируется и входит в состав слухового аппарата в качестве слуховой косточки (столбик). Этот факт имел важное значение при освоении земноводными наземной среды, поскольку обеспечил им более совершенное восприятие звуковых сигналов. Подъязычная дуга (гиоидный хрящ) частично образует вместе с жаберными дугами опору для языка, подъязычный аппарат и гортан-

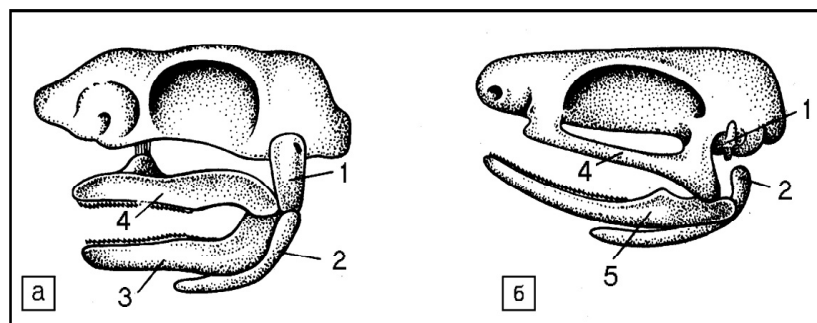


Рис. 16.5. Типы соединений нижней челюсти с черепом:

а - гиостильный череп акулы; б - аутоотильный череп земноводного; 1 - гиомандибулярный хрящ; 2 - гиоид; 3 - меккелев хрящ челюстной дуги; 4 - небно-квадратный хрящ верхней челюсти; 5 - нижняя челюсть (по Ф.Ф. Талызину, Т.Н. Улисовой).

ные хрящи (рис. 16.6 а).

У рептилий висцеральный отдел черепа является аутоотильным. Однако передний элемент первичной верхней челюсти (небный хрящ) у них редуцируется. Поэтому в причленении верхней челюсти к черепу участвует только задний отдел – квадратная кость. Крыша ротовой полости образована у рептилий дном самого черепа с его парасфеноидом и сошником, небно-квадратным хрящом, крыловидными и небными костями. Наружный край этого первичного твердого неба образован предчелюстными и челюстными костями (рис. 16.7 а). У ящериц на челюстных костях образуются выросты – небные отростки. У черепах они срастаются и образуют костный помост, отделяющий впереди верхнюю часть ротовой полости от остальной части. Этот помост получил название вторичного твердого неба (рис. 16.7 б). У современных крокодилов он образован сошедшимися по средней линии горизонтальными небными отростками межчелюстных, челюстных, небных и крыловидных пластин. Жаберная щель, прорывающаяся наружу в эмбриональном периоде, преобразуется в полость среднего уха, а гиомандибулярный хрящ – в слуховую косточку. Остальная часть висцерального скелета образует подъязычный аппарат, который состоит из тела подъязычной кости и трех пар отростков. Тело подъязычной кости формируется за счет срастания копу-

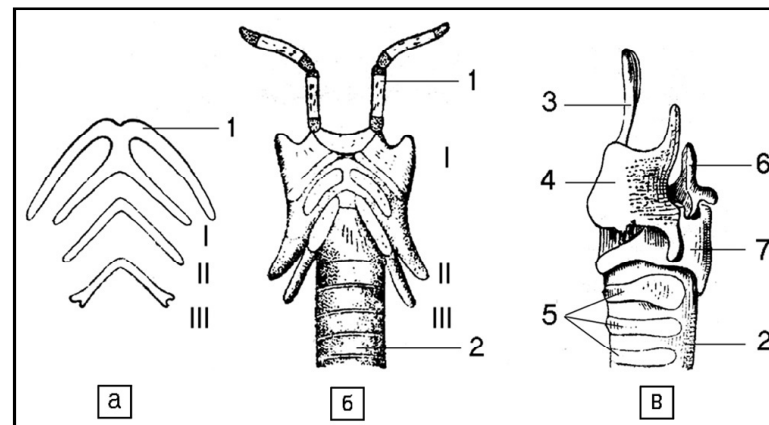


Рис. 16.6. Жаберный аппарат безногой амфибии (а), подъязычный аппарат и гортань клоачного млекопитающего (б) и гортань косули (в): I, II, III - жаберные дуги; 1 - подъязычная дуга; 2 - трахея; 3 - надгортанник; 4 - щитовидный хрящ; 5 - хрящи трахеи; 6 - черпаловидный хрящ; 7 - перстневидный хрящ (по И.И. Шмальгаузену)

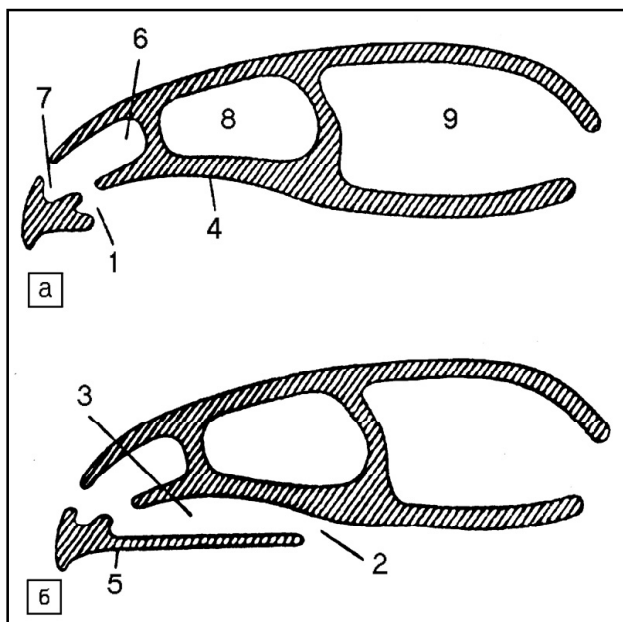


Рис. 16.7. Образование вторичного твердого неба позвоночных:  
а - низшее наземное позвоночное; б - пресмыкающееся; 1 - первичные и 2 - вторичные хоаны; 3 - носоглоточный ход; 4 - первичное и 5 - вторичное твердое небо; 6 - обонятельный отдел; 7 - дыхательный отдел; 8 - глазница; 9 - мозговая полость (по И.И. Шмальгаузену).

лы подъязычной дуги и всех жаберных дуг.

У наземных позвоночных висцеральный скелет редуцируется, верхняя часть челюстной дуги срастается с дном черепной коробки. За счет остатков первой жаберной дуги формируется подъязычная кость. Из подъязычной дуги образуются косточки внутреннего уха. Вторая и третья жаберные дуги образуют щитовидный хрящ, впервые появляющийся в процессе эволюции у млекопитающих. Четвертая и пятая жаберные дуги дают материал для остальных гортанных хрящей, а также возможно для трахеальных (рис. 16.6 б,в).

Нижняя челюсть млекопитающих развивается как покровная кость на первичной нижней челюсти (меккелевом хряще). Большинство исследователей считают, что нижняя челюсть образуется только из одной зубной кости. Задняя часть нижней челюсти изогнута вверх и образует почти прямой угол с передней частью, несущей зубы. На восходящем заднем колене нижней челюсти имеется отросток для сочленения с чешуйчатой костью. Впереди этого отростка находится

венечный отросток для прикрепления височной мышцы, а снизу, обращенный назад угловой отросток.

У млекопитающих, в отличие от амфибий, рептилий и птиц, где нижняя челюсть присоединяется посредством верхней челюсти, нижняя челюсть присоединяется к черепу непосредственно, образуя подвижный сустав с чешуйчатой костью черепной коробки. В этом сочленении участвует только дистальный отдел нижней челюсти – покровная зубная кость (вторичная нижняя челюсть). Первичная нижняя челюсть (Меккелев хрящ) в процессе эмбрионального развития полностью выходит из состава нижней челюсти. Благодаря образованию указанного сустава, квадратная кость первичной верхней челюсти теряет функцию подвески нижней челюсти, которую она выполняла у амфибий, рептилий и птиц, и превращается в слуховую косточку, получившую название наковальни. Первичная нижняя челюсть, выйдя из состава нижней челюсти, преобразуется во вторую слуховую косточку – молоточек. И наконец, верхний отдел подъязычной дуги преобразуется в третью слуховую косточку – стремечко. Таким образом, у млекопитающих образуется три слуховые косточки, две из которых формируются из челюстной дуги и одна из подъязычной. Все три косточки составляют единую цепь передачи звуковых колебаний наружной среды внутреннему уху. Подобная структура представляет новообразование, характерное только млекопитающим.

Твердое небо млекопитающих образовано за счет небных отростков межчелюстных, челюстных и небных костей, которые сходятся по средней линии и образуют здесь шов.

Рекапитуляция висцерального черепа отмечается в онтогенезе и у человека. Нарушение дифференцировки элементов челюстной и жаберной дуг в слуховые косточки определяет порок развития среднего уха, когда в барабанной полости формируется только одна слуховая косточка (столбик), которая формируется в звукопередающем аппарате амфибий и пресмыкающихся.

*Значение черепа* определяется защитой головного мозга. Так как позвоночные, в основном, хищники, в передней части головы, в области рта у них развились органы захватывания пищи – челюсти, функционирование которых определяет для них известную опору и хорошо развитой мускулатуры. Подвижность хищника требует усиленного обмена веществ и интенсивных окислительных процессов. Этот факт определил развитие органов дыхания – жаберного аппарата, который также развился в области головы, и для него опорой является та же черепная коробка.

В процессе антропогенеза череп претерпел ряд существенных изменений. Во-первых, у человека отмечается интенсивное развитие черепной коробки и изменение параметров нейрокраниума. Он стал более высоким вместо уплощенного у млекопитающих. Во-вторых, наблюдается изменение соотношения размеров мозгового и лицевого отделов в сторону редукции лицевого черепа. В-третьих, только у человека характерно появление подбородочного выступа на нижней челюсти в связи с развитием речи.

#### 16.4.2. ФОРМИРОВАНИЕ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА КИШЕЧНОЙ ТРУБКИ ПОЗВОНОЧНЫХ

У всех животных главная часть пищеварительного тракта развивается из эмбриональной первичной кишки (archeteron), т.е. из энтодермы, к которой затем присоединяются эктодермальные впячивания, образующие начальный и конечный отделы кишечного канала. Только примитивная пищеварительная трубка кольчатых червей по своему строению может быть исходной для развития кишечника хордовых животных. У хордовых почти весь кишечный канал энтодермального происхождения, тогда как эктодермой выстланы лишь небольшой начальный и ничтожный конечный его отделы. У позвоночных незначительное ротовое впячивание приводит к образованию переднего эктодермального отдела, и совершенно ничтожное впячивание на месте прежнего бластопора дает начало заднему эктодермальному отделу. Во взрослом состоянии границ между этими отделами установить невозможно.

Дифференцировка кишечного тракта начинается с образования переднего широкого отдела, от которого развиваются парные карманообразные выросты, растущие по направлению к эктодерме покровов. Они срastaются с небольшими встречными ее выпячиваниями и прорываются наружу. Это жаберные мешки, обозначающие передний, дыхательный отдел кишечника или глотку (рис. 16.8 а). Стенки ее выстланы многослойным эпителием и снабжены обильной поперечно-полосатой мускулатурой. Развивающиеся жаберные мешки растут по направлению к эктодерме и делят боковую пластинку на участки, лежащие между ними, т.е. жаберные перегородки. На стенках жаберных мешков в той части, которая имеет эктодермальное происхождение, развиваются складки слизистой оболочки – жабры. Это наиболее ранние специализированные органы дыхания, появляющиеся у рыб. Жабры представляют собой тонкие складки слизистой оболочки глотки, лежащие на жаберных дугах. Они снабжаются венозной кровью через жаберные артерии, которые распадаются на

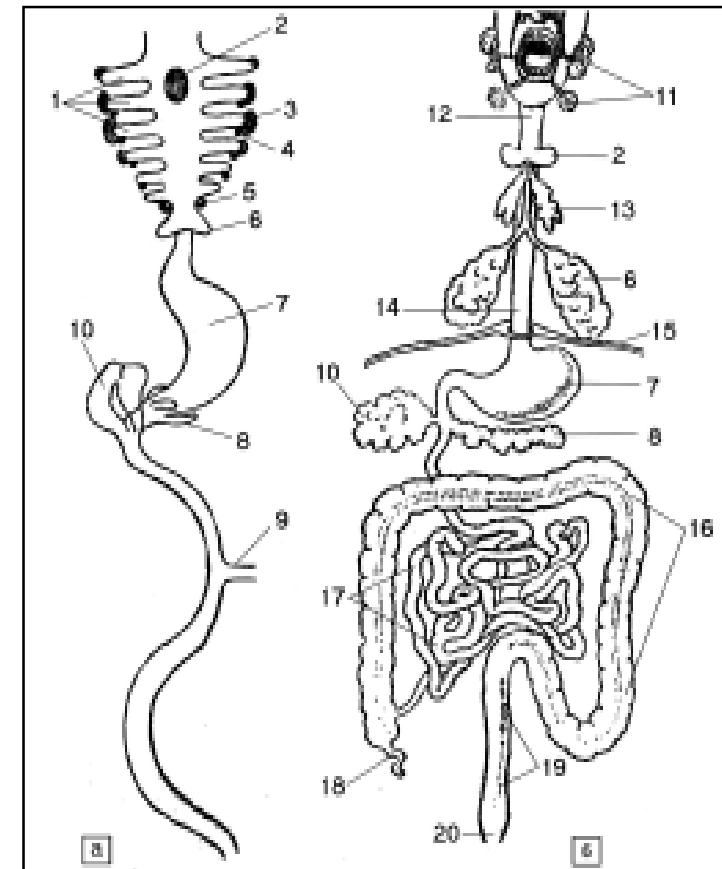


Рис. 16.8. Схемы кишечника эмбриона позвоночного (а) и кишечника человека (б):

1 - жаберные мешки; 2 - щитовидная железа; 3 - зачатки зубной железы; 4 - эпителиальные тельца; 5 - жаберные тельца; 6 - легкие; 7 - желудок; 8 - поджелудочная железа; 9 - желточный стебелек; 10 - печень; 11 - слюнные железы; 12 - глотка; 13 - зубная железа; 14 - пищевод; 15 - диафрагма; 16 - толстая кишка; 17 - тонкая кишка; 18 - червеобразный отросток; 19 - прямая кишка; 20 - задний проход (по И.И. Шмальгаузену).

капилляры. Стенки обширного глоточного мешка у низших хордовых прорезаны значительным числом жаберных отверстий, в стенках которых происходит окисление крови за счет кислорода, протекающего через эти отверстия наружу дыхательного тока воды.

У наземных позвоночных закладывается пять-шесть висцераль-

ных мешков. Жаберные мешки прорываются обыкновенно наружу, давая начало некоторым производным их эпителия (зачатки вилочковой, щитовидной и парашитовидных желез). Наиболее характерной особенностью является преобразование значительной передней части кишечника в орган дыхания. Этот процесс обусловлен развитием жаберных щелей.

Только у хордовых дыхательная система развивается на базе пищеварительной и на первых этапах функционирует совместно с последней. Так у ланцетника специализированных органов дыхания нет. Их функцию выполняет глотка, пронизанная жаберными щелями. Постоянный ток воды через глотку способствует газообмену в кровеносных сосудах жаберных перегородок, которые не распадаются на капилляры. Этот факт свидетельствует о второстепенности дыхательной функции глотки.

У более высоко организованных хордовых, начиная с рыб, пищеварительная и дыхательная функции осуществляются системами, объединенными анатомически общей полостью рта и глотки. Этот факт характерен млекопитающим и человеку (рис. 16.8 б).

У личинок земноводных в глотке образуются четыре пары жаберных щелей. У пресмыкающихся прорыв жаберных щелей происходит только в эмбриональном развитии, после чего они вскоре зарастают. В эмбриогенезе млекопитающих происходит закладка глоточных мешков и жаберных карманов, которые в норме никогда не прорываются и не образуют жаберных щелей.

Первая жаберная щель у всех наземных позвоночных в процессе формирования превращается в евстахиеву трубу, барабанную полость и наружный слуховой проход и включается в систему слухового анализатора.

#### **16.4.3. ФОРМИРОВАНИЕ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ**

Часть кишечника, лежащая впереди глотки, представляет собой ротовую полость. Ротовое отверстие позвоночных ограничено кожными складками или губами, которые обычно неподвижны. Только у млекопитающих в губах развивается мускулатура. Они становятся мясистыми и подвижными. У млекопитающих развивается заметная полость между губами и зубами – преддверие рта.

Ротовая полость у амниот подразделяется развивающимся вторичным небом на верхний дыхательный отдел – носоглоточный ход и нижний отдел – вторичная ротовая полость. Начало этого процесса видно у ящериц. У них появляются впереди и по бокам горизонталь-

ные складки, отходящие от верхней челюсти. Это складки твердого неба, которые частично перекрывают хоаны. У рыб и земноводных крыша ротовой полости образована основанием мозгового черепа, которая является первичным твердым небом. Хоаны земноводных открываются в их ротовую полость сразу позади альвеолярной дуги верхней челюсти.

У пресмыкающихся на верхнечелюстных и небных костях появляются горизонтальные складки, которые разделяют ротовую полость на дыхательный отдел и вторичную ротовую полость. Хоаны при этом несколько смещаются кзади.

У млекопитающих небные складки сходятся между собой по средней линии и образуют полную перегородку вторичного твердого неба, которое полностью отделяет друг от друга ротовую полость и полость носа, а хоаны открываются в носоглотку. Этим достигается независимость функций органов ротовой полости от процесса дыхания. Твердое небо млекопитающих продолжается в спадающую позади двойную складку слизистой оболочки – мягкое небо имеющее, свою мускулатуру и отграничивающее ротовую полость от глотки. Мягкое небо продолжается справа и слева в небо-глоточные дуги, а посередине от него у человека свешивается выступ – язычок. На твердом небе млекопитающих обычно имеются поперечные валики, называемые небными пластинками. У человека они закладываются и хорошо видны у новорожденных, но затем редуцируются.

В ротовой полости позвоночных развиваются органы специального назначения: зубы, язык, ротовые железы. Зубы располагаются по краю челюстей, а у некоторых позвоночных по всей поверхности ротовой полости.

У рыб зубы одинаковы по строению и функции, расположены в несколько рядов, т.е. *зубная система гомодонтная* (греч. *homos* – равный, *odus, odontos* – зуб). Они покрывают всю слизистую оболочку ротовой полости, располагаясь у многих рыб даже на языке. Зубы имеют коническую форму и служат для удержания пищи. По своему происхождению и развитию они гомологичны плакоидной чешуе хрящевых рыб. Смена зубов отмечается в течение всей жизни.

У земноводных зубы также расположены не только на альвеолярной дуге, но и на других костях (сошнике). Они одинаковы по строению и функции. Зубная система гомодонтная. Смена зубов происходит в течение всей жизни.

У рептилий обнаруживается только один ряд зубов, их дифференцировка отсутствует. В основном, у них наблюдается гомодонтная зубная система. Однако у вымерших форм обнаруживается началь-

ная дифференцировка зубов (рис. 16.9 а).

У рыб, земноводных и пресмыкающихся зубы могут многократно выпадать, сменяясь новыми их поколениями. Многократную смену зубов называют *полифиодонтизмом*.

У млекопитающих зубы не одинаковы по строению и функции. У них наблюдается дифференцировка зубов, увеличение их размеров и ограничение их числа. Зубы сидят только в челюстях, в отдельных ячейках, основание зуба суживается, образуя корень (рис. 16.9 б,в). Зубы высоко дифференцированы, т.е. наблюдается *гетеродонтная система* (греч. heteros – другой, odus, odontos – зуб). Передние зубы – резцы имеют долотовидную форму и приспособлены для захватывания и разрезания пищи. Следующие за ними зубы – клыки имеют коническую форму. Они служат для разрывания пищи. Задние зубы, лежащие по бокам челюсти, приобретают сложную бугорчатую или складчатую форму и служат для перетирания пищи. Это коренные зубы, из которых первых два у человека получили название малых коренных (премоляры) и три последних – больших коренных (моляры).

У низших позвоночных по мере изнашивания зуба он расшатывается и выпадает, а ему на смену вырастают новые. У млекопитающих происходит ограничение числа смен зубов. У человека наблю-

даются лишь две последовательные зубные системы – молочная и постоянная. Этот процесс получил название *дифиодонтизм*.

Эволюция зубной системы человека проходила по пути редукции ее клыков. Они сильно уменьшились в размере, не выступают из зубного ряда и не перекрываются. Во время жевания нижняя челюсть человека совершает вращательные движения по отношению к верхней. Это стало возможным при редуцированных клыках и комплементарно расположенных буграх жевательных зубов на верхней и нижней челюстях. Премоляры и моляры уменьшились в размерах, но их строение усложнилось. Наблюдается постепенное уменьшение размеров моляров от первого к третьему.

Развитие зубов начинается с появления эктодермального утолщения, которое носит название зубной пластинки, в основной части которой происходит образование зачатков отдельных зубов (рис. 16.9 а). Мезодермальные клетки образуют местные скопления – *сосочки*, вдающиеся в эктодермальные утолщения. Клетки основного слоя эпителия располагаются в виде колпачка, покрывающего мезодермальный сосочек. Этот колпачок состоит из цилиндрических клеток, образующих на своей внутренней поверхности твердое вещество – *эмаль*. Поэтому он носит название эмалиевого органа. Наружные клетки мезодермального сосочка образуют на своей наружной поверхности очень твердое вещество – *дентин*. Эти клетки сосочка получили название одонтобластов. По мере увеличения массы дентина развивающийся зуб постепенно принимает окончательную форму и проталкивается наружу, прорезывая эпителий.

В сформированном зубе различают богатый известью поверхностный слой эмали, состоящий из призматических волокон, расположенных вертикально к поверхности зуба, и покрытый тонким слоем органического вещества – зубной кутикулой (рис. 16.10 б,в). Дентин образует основную массу зуба. Он имеет призматическое строение с многочисленными ветвистыми канальцами, в которые проникают отростки прилежащих к нему в сосочке клеток – одонтобластов. У млекопитающих основание зуба покрывается снаружи еще слоем костного вещества, называемого цементом. Зубной сосочек сохраняется внутри зуба в виде зубной мякоти (*пульпы*), содержащий нервы и сосуды, питающие зуб.

На дне ротовой полости у позвоночных имеется непарный выступ – *язык*. Язык высших позвоночных представляет морфологически сложное образование. Он развивается у амниот из непарного зачатка, лежащего в области второй и третьей жаберных дуг, к которому присоединяется еще пара валиков, лежащих по бокам, впереди от

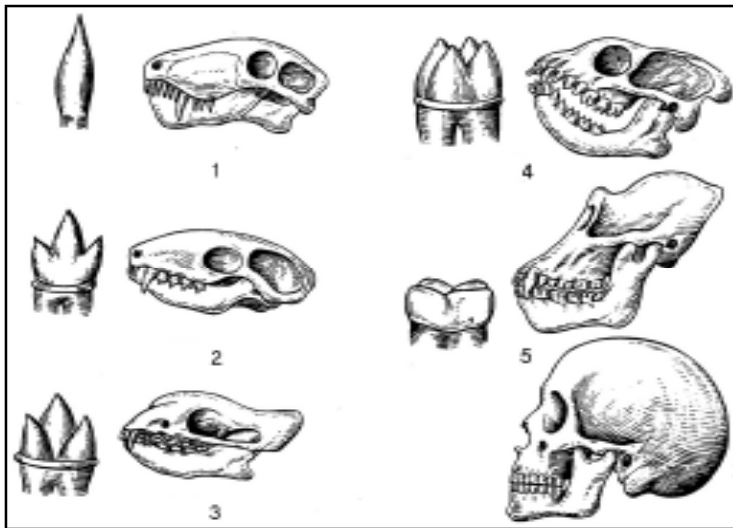


Рис. 16.9. Зубная система позвоночных:

1 - зубы пермских рептилий; 2 - зубы высших тероподонтов; 3 - зубы примитивных млекопитающих; 4 - зубы ископаемой полуобезьяны; 5 - зубы высших обезьян и человека.

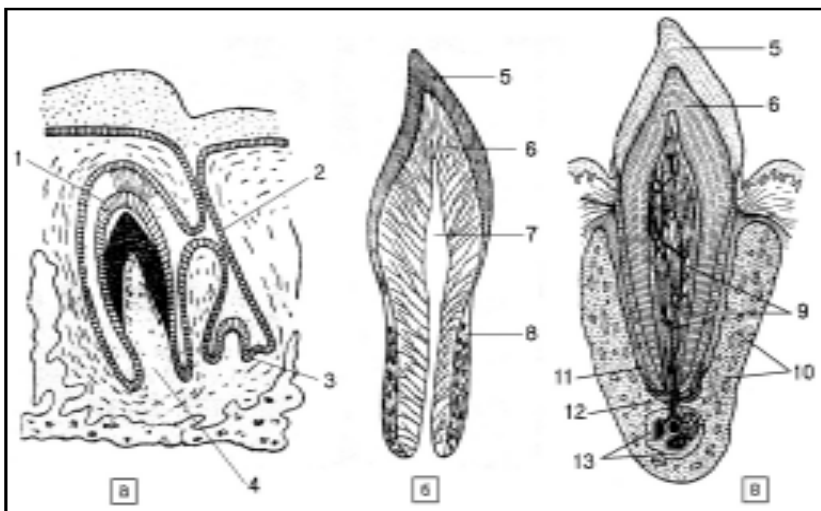


Рис. 16.10. Развитие и строение зуба млекопитающего:

а - развитие зуба млекопитающего; б - схема зуба млекопитающего; в - разрез зуба человека; 1 - эмалевый орган; 2 - зубная пластинка; 3 - зачаток постоянного зуба; 4 - мякоть зуба; 5 - эмаль; 6 - дентин; 7 - полость зубной мякоти; 8 - кость; 9 - пульпа с сосудами и нервами; 10 - костная ткань челюсти; 11 - периодонт; 12 - апикальное отверстие; 13 - сосуды и нервы (а - по О. Гертвигу, 1922; б, в - по В.Н. Шимкевичу).

подъязычной дуги. Задний зачаток дает начало корню языка, а передние парные зачатки сливаются между собой и дают начало телу языка. У млекопитающих мускулатура языка достигает наибольшего развития. Язык оказывается необычайно подвижным, выполняет важную функцию при акте глотания, а также в качестве вкусового органа. Язык млекопитающих богат железами и снабжен сосочками различной формы и значения.

*Ротовые железы* достигают наивысшего развития у млекопитающих. Кроме многочисленных мелких слизистых желез (губные, щечные, небные, язычные), вполне сравнимых с одноименными железами амфибий и рептилий, имеется еще несколько групп слюнных желез. Это подъязычная, подчелюстная и околоушная железы. Из этих желез первые две представляют результаты дифференцировки подъязычной железы рептилий, а околоушная железа – новообразование млекопитающих, развившаяся из щечных желез.

В связи с ротовой полостью у наземных позвоночных наблюдаются и различные *лимфоидные органы*. У амфибий, рептилий и птиц имеются отдельные лимфатические узлы в различных местах стен-

ки ротовой полости и позади хоан. У млекопитающих имеются крупные лимфоидные образования в области зева – миндалины. Небные миндалины лежат у человека между небно-глоточными и небно-язычными дугами по бокам зева.

#### 16.4.4. ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЧЕРЕПА, ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ГЛОТКИ ЧЕЛОВЕКА

Из онтофилогенетически обусловленных пороков развития черепа следует отметить возможность появления акроцефалии (башенный череп), экзоцефалии (отсутствие костей свода черепа), краниостеноза (преждевременное заращение швов черепа), микрогении (недоразвитие нижней челюсти), микрогнатии (недоразвитие верхней челюсти).

Самыми распространенными уродствами у человека, на долю которых приходится около 30% всех врожденных аномалий челюстно-лицевого аппарата, являются расщелины верхней губы и неба. Широко распространенное мнение, что расщелины губы и неба обусловлены наследственными факторами, не находит должного подтверждения. Наследственные причины этих уродств колеблются от 2,5% до 4,5% по одним и до 10% по другим авторам. В происхождении расщелины лица и неба значительная роль принадлежит воздействию внешних факторов. Определенная роль в этих процессах отводится врожденному токсоплазмозу, алкоголизму и другим факторам.

Наиболее частым уродством лица является врожденная расщелина губы. Чаще наблюдается расщелина верхней губы как односторонняя, так и двухсторонняя. Они могут быть частичными, когда дефект распространяется до дна носового хода, или полными, когда дефект распространяется на нижний носовой ход. При полных расщелинах губы возможно наличие одновременно расщелины альвеолярного отростка твердого и мягкого неба. Расщелины нижней губы встречаются очень редко. Они обычно расположены по средней линии. В редких случаях наблюдаются врожденные расщелины обеих губ (рис. 16.11 а,б).

Расщелины неба являются тяжелым видом врожденных уродств (рис. 16.11 в,г). У больного имеются сообщения между носовой и ротовой полостями, что приводит к нарушению дыхания, питания и речи. Принято различать неполные и полные расщелины неба. Неполные расщелины могут быть левосторонние и правосторонние, сквозные и несквозные. Сквозные расщелины распространяются на твердое небо и альвеолярный отросток, захватывают мягкое небо и язычок. Двусторонние расщелины неба или «волчья пасть», как правило, сочетают-

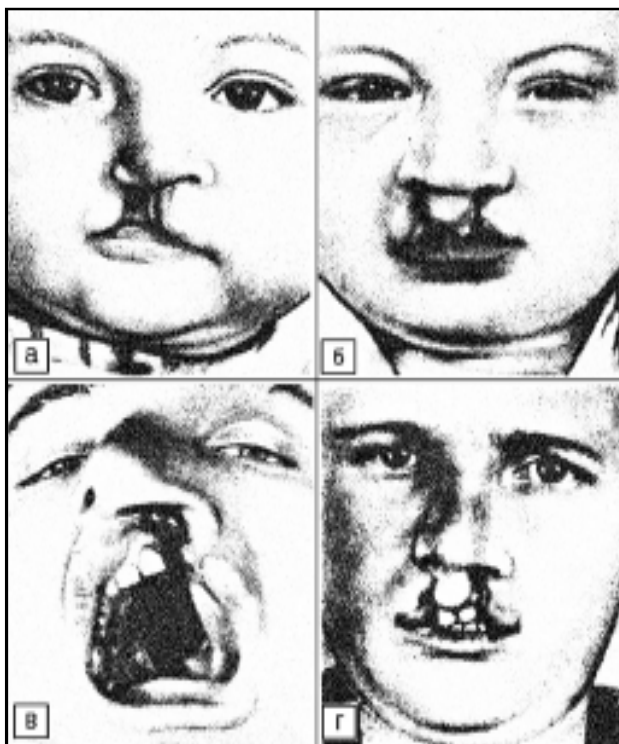


Рис. 16.11. Врожденные расщелины губы и неба:

а - полная односторонняя и б - полная двусторонняя расщелины верхней губы; в - полная односторонняя расщелина твердого неба; г - разные расщелины у ребенка (по Н.Н. Бажанову).

ся с двусторонней расщелиной альвеолярного отростка и губы. Они наблюдаются при ряде хромосомных синдромов (Бартолеми-Патау, Эдвардса-Смита). Могут наследоваться изолированно с разной частотой в разных популяциях людей. Так в Японии частота «волчьей пасти» составляет 2,1 на 1000 рождений, тогда как в Нигерии – 0,4 случая на 1000 рождений. Врожденные расщелины лица представляют тяжелый порок развития, влекущий за собой серьезные последствия.

Врожденные кисты и свищи могут развиваться из рудиментарных остатков жаберного аппарата глотки вследствие нарушения обратного развития первой и второй жаберных щелей (рис. 16.12). Из рудиментарных остатков развиваются кисты, а свищи являются результатом неполного закрытия жаберной борозды или кармана. Из рудиментар-

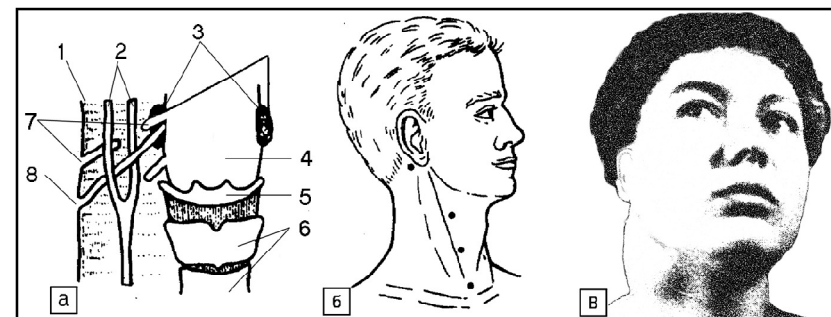


Рис. 16.12. Латеральные свищи (а, б) и кисты (в) шеи:

1 - кожа; 2 - сонная артерия; 3 - небные миндалины; 4 - глотка; 5 - подъязычная кость; 6 - гортань; 7 - несквозные свищи; 8 - сквозной свищ (а,б - по В.Н. Ярыгину; в - по В.Ф. Дунаевскому).

ных остатков первой жаберной щели развиваются кисты и свищи в околоушной области, а из остатков второй жаберной щели – боковые кисты и свищи шеи.

Дермоидные кисты развиваются в областях, где в эмбриональном периоде вследствие втягивания эктодермального листка в глубокие ткани от него отщипываются компоненты эктодермы. В челюстно-лицевой области дермоидные кисты могут встречаться в области дна полости рта, около крыльев носа, в области глазницы и других отделов. Дермоидные кисты развиваются и проявляются в юношеском возрасте.

У человека возможны атавистические аномалии зубной системы, связанные как с нарушением дифференцировки зубов, так и с их количеством. В редких случаях все зубы могут иметь коническую форму (гомодонтная зубная система). Чаще встречается трехбугорчатое строение коренных зубов. Нередко отмечается прорезывание сверхкомплектных зубов в ряду или за его пределами, даже в твердом небе. Этот факт свидетельствует о том, что у человека возможно образование большего, чем 32, количества зубных зачатков. Аномалии положения зубов – *дистопии* могут быть следствием перенесенного в детстве заболевания, приводящего к деформации челюстей, а также недостатка места для зуба в челюсти. Наиболее частые осложнения связаны с затрудненным прорезыванием нижних третьих моляров (зубов мудрости), основной причиной которых является недостаток места в нижней челюсти. Задержка прорезывания зуба мудрости может быть обусловлена замедлением темпа роста организма в этом возрасте (25 лет). Кроме того, может наблюдаться прорезание зубов в необычном месте, а также нарушение прикуса.

## ГЛАВА XVII. ПОПУЛЯЦИОННАЯ СТРУКТУРА ЧЕЛОВЕЧЕСТВА

### 17.1. ПОПУЛЯЦИЯ, ЕЕ ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Все виды живых организмов в природе представлены популяциями. Популяции являются такими же природными реальностями, как клетки с их кодами наследственной информации, как особи и процесс их индивидуального развития, как биогеоценозы биосферы.

*Популяция – совокупность особей определенного вида, в течение длительного времени (большого числа поколений) населяющих определенное пространство, внутри которого практически осуществляется та или иная степень панмиксии и которая отделена от соседних таких же совокупностей особей той или иной степенью давления изоляции. Популяция, в которой происходит свободное скрещивание особей между собой, называется панмиксной (греч. pan – все, mixis – смешивание), а если имеются некоторые ограничения брачных связей – непанмиксной.*

Популяция является элементарной эволюционной единицей, поскольку это низшая самостоятельная эволюционная структура. Вид, подвид, группы из нескольких популяций тоже обладают собственной эволюционной судьбой, но они не элементарные единицы организации жизни. В эволюционном процессе неделимой единицей оказывается популяция, выступающая как экологическое, морфофизиологическое и генетическое единство. Ни особи, ни близкородственные совокупности особей (семья) не могут быть элементарными эволюционными единицами. Эволюционируют не особи, а группы особей. И популяция – самая мелкая из групп, способных к самостоятельной эволюции.

Популяция может быть охарактеризована с экологических и генетических позиций. Основные экологические характеристики популяции – ее величина по занимаемому пространству и численности особей, возрастная и половая структура, а также популяционная динамика. Генетический механизм расщепления пола обеспечивает первичное соотношение полов 1:1. В силу разной жизнеспособности мужского и женского организма первичное соотношение заметно отличается

от вторичного и третичного соотношений. У человека, например, вторичное соотношение полов составляет 100 девочек на 106 мальчиков, к 16-18 годам в результате повышенной мужской смертности это соотношение выравнивается, а к 50 годам составляет 85 мужчин на 100 женщин и к 80 годам – 50 мужчин на 100 женщин.

Каждый организм, обладая общими и характерными чертами вида, имеет и свои индивидуальные генетические особенности. *Всю генетическую информацию популяции, т.е. полный набор генов, сложившийся в процессе ее эволюции, называют генофондом популяции.* В основе генетического изучения популяций лежат закономерности наследования признаков, открытые Г. Менделем, механизмы распределения хромосом и генов в мейозе и случайное сочетание гамет при оплодотворении. Начало генетического изучения популяции связано с работами В. Иогансена (1903), который показал эффективность действия отбора в генетической смеси генотипов. Одновременно он показал неэффективность действия отбора в чистых линиях – потомстве одной самооплодотворяющейся особи, сравнительно однородном по наследственным свойствам. Различия между особями популяции могут быть обусловлены как генотипами, так и влиянием внешней среды. Различия между особями чистой линии обусловлены только влиянием внешней среды, т.к. генотип у всех одинаков. В панмиксных популяциях браки идут без всяких ограничений. У человека в качестве ограничений брачных связей могут выступать вероисповедание, социально-имущественное положение.

Основополагающее значение для генетики популяций имели работы С.С. Четверикова (1880-1959), впервые обосновавшего в 1926 году учение о генетической структуре популяции и разработавшего методы генетического анализа наследственности популяции. Он показал, что все эволюционные события происходят внутри популяции, которая насыщена мутациями.

В популяции одновременно могут находиться особи как с доминантными, так и с рецессивными признаками. Возникает вопрос: почему рецессивный ген не вытесняется доминантным? Почему, например, если ген кареглазости доминирует над геном голубоглазости, число голубоглазых людей не уменьшается? Ответ на этот вопрос был получен математическим путем в 1908г. независимо друг от друга математиком Г. Харди и врачом В. Вайнбергом. Если взять бесконечно большую популяцию, состоящую, например, из голубоглазых (а) и кареглазых (А) людей, где нет отбора, мутаций и смешения с другими популяциями, то оказывается, что как в 1-ом



(AA x aa), так и во 2-ом панмиксных поколениях (AA x aa x Aa), частота распределения гомозигот и гетерозигот является постоянной.

Если представим, что концентрация доминантного гена «А» равна  $p$ , а концентрация его рецессивного аллеля «а» равна  $q$ , то общая их концентрация  $pA + qa = 1$ . Сочетание спермиев и яйцеклеток в панмиксной популяции ( $pA + qa$ ) ( $pA + qa$ ) дает распределение генотипов по формуле:

$$p^2AA + 2pqAa + q^2aa.$$

Нетрудно заметить, что это выражение представляет формулу бинома Ньютона:  $(p + q)^2$ . Таким образом, закон Харди-Вайнберга гласит: *в панмиксной большой популяции, где нет отбора, мутаций и смещения популяций, наблюдается постоянство в распределении гомо- и гетерозигот.*

Закон Харди-Вайнберга выражает вероятное распределение генотипов в любой свободно скрещивающейся популяции. Но его проявление возможно при соблюдении следующих обязательных условий.

1. Популяция должна иметь неограниченно большую численность.
2. Все особи в популяции должны иметь возможность свободно скрещиваться.
3. Гомозиготные и гетерозиготные особи по данной паре аллелей должны быть одинаково плодовиты, жизнеспособны и не подвергаться отбору.

4. Прямые и обратные мутации должны происходить с одинаковой частотой.

Распределение аллелей в неограниченно большой популяции при свободном скрещивании, отсутствии отбора и без возникновения мутаций устанавливается на основе концентрации генов, имеющих в популяции. *Концентрация генов – это их относительная частота в популяции.* Зная частоту рецессивного гена, можно пользуясь законом Харди-Вайнберга, определить частоту доминантного гена и, наоборот, определить концентрацию рецессивного гена в популяции, частоту гетерозиготного носительства патологического гена, вероятность появления наследственного заболевания и т.д. (см §10.1.3).

Закон Харди-Вайнберга можно назвать законом равновесия генных концентраций в панмиксных популяциях. Это равновесие сохраняется до тех пор, пока под влиянием какого-либо фактора не изменится концентрация аллелей. Скрещивание, на основе которого старое равновесие распределения генотипов преобразуется в новое на основе изменившейся концентрации аллелей, получило название стабилизирующего.

## 17.2. ОСОБЕННОСТИ ПОПУЛЯЦИОННОЙ СТРУКТУРЫ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА

Человечество на самых ранних стадиях своей истории разделилось на множество различных по величине популяций. Человечество не представляет собой единую панмиксную популяцию. Оно представлено огромной совокупностью чрезвычайно многочисленных в брачном отношении, очень неравномерно размножающихся, почти полностью замкнутых в себе больших и малых человеческих популяций. *Большие человеческие популяции* включают более 4 тыс. человек, а малые – подразделяются на демы и изоляты.

*Дем (греч. demos – народ) – местная сравнительно изолированная самообеспечивающаяся группа близкородственных людей, которая устойчиво существует только в течение жизни нескольких поколений.* Демы включают не более 100 человек, существуют 1-2 поколения и далее распадаются, имеют повышенную степень панмиксии по сравнению с популяциями и полностью не обмениваются особями. Примеры демов – высокогорные села, малочисленные религиозные секты, многодетные семьи.

*Изоляты – группы людей, пространственно изолированных от других изолятов или популяций, или между ними существует предельно ограниченный обмен особями.* Изоляты включают до 4000 человек, существуют несколько поколений, имеют повышенную степень панмиксии по сравнению с популяциями, возможен незначительный обмен особями. Примером изолята могут служить парсы – племя огнепоклонников, живших до XII века в районе г. Баку, а затем переселившихся под давлением мусульманства в Индию. Парсы поклоняются богу Огня и поддерживают на религиозной почве близкородственные браки. К изолятам относятся: различные ответвления основных вероисповеданий (баптисты, пятидесятники, староверы, свидетели Иеговы и т.д.); крупные религиозные секты; народности, проживающие не в своей стране (татары, евреи, поляки и т.д.).

Для демов и изолятов характерен низкий естественный прирост населения, частота близкородственных браков составляет 80-90%. Даже по редким рецессивным аллелям количество гетерозигот в демах и изолятах оказывается достаточно высоким и способствует переходу рецессивных патологических генов из гетерозиготного состояния в гомозиготное. Эти факты приводят к появлению наследственной патологии, снижению жизнеспособности или даже к вымиранию популяции.

### 17.3. ВЛИЯНИЕ ЭЛЕМЕНТАРНЫХ ЭВОЛЮЦИОННЫХ ФАКТОРОВ НА ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ ПОПУЛЯЦИИ

В человеческих реальных популяциях закономерности распределения генов по формуле Харди-Вайнберга оказываются снятыми. Однако основные эволюционные факторы, определяющие структуру генофонда популяций (мутационный процесс, изоляция, дрейф генов, отбор, действующий в популяциях людей), приводят к сложным эффектам, приводящим к изменению генетического состава популяции, т.е. к элементарному эволюционному явлению. Тщательный анализ роли различных факторов, оказывающих давление на человеческую популяцию, показывает, что все эволюционные факторы могут быть сведены к действию мутационного процесса, изоляции и естественному отбору.

#### 17.3.1. МУТАЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Мутации в широком смысле слова являются элементарным эволюционным материалом, а сам процесс возникновения мутации – постоянно действующим элементарным эволюционным фактором, оказывающим давление на популяции живых организмов. В целом, частота возникновения отдельных спонтанных мутаций лежит в пределах  $10^{-4}$  –  $10^{-8}$ . Поскольку общее число генов в геноме достигает десятков тысяч, то общая частота возникновения мутаций на поколение достигает значительных величин. При этом надо учитывать, что идут как прямые, так и обратные мутации одного и того же гена. Поэтому давление мутационного процесса может быть определено изменением частоты одного аллеля по отношению к другому. Комбинативная изменчивость является исключительно мощным фактором, усиливающим давление мутационного процесса в популяциях. Установлено, что около 98% наследственных изменений в популяции обязано своим распространением генетической комбинаторике. Спонтанный мутационный процесс статистичен. Он ведет к появлению самых разнообразных мутаций. Ненаправленность мутационного процесса делает невозможным его направляющее влияние как фактора эволюции на весь процесс в пределах популяции. Эволюционное значение мутационного процесса определяется тем, что он постоянно поддерживает высокую степень гетерогенности популяций.

Огромное численное преобладание гетерозигот  $Aa$  над гомозиготами  $aa$  весьма существенно, так как подавляющее большинство патологических мутаций рецессивно. Среди описанных к настоящему времени моногенно наследующихся особенностей доминантные и

кодминантные мутации превосходят по численности рецессивные. Так, в 11-ом издании энциклопедии МакКьюсика содержатся сведения о 6678 картированных менделиру-ющих локусах человека (McKusick, 1994). Из них 4458 генов с аутосомно-доминантным характером наследования, 1730 – с аутосомно-рецессивным, 412 генов локализовано в X-хромосоме, 19 – в Y-хромосоме и 59 – в митохондриальной ДНК.

#### 17.3.2. ИЗОЛЯЦИЯ

*Изоляция – это возникновение любых барьеров, нарушающих панмиксию.* Значение изоляции сводится к нарушению свободного скрещивания, что ведет к увеличению и закреплению различий между популяциями и отдельными частями всего вида. Без такого закрепления эволюционных различий невозможно никакое формообразование. В качестве изолирующих факторов в человеческих популяциях, повышающих инбридинг, выступают факторы расстояния, обычаи, побуждающие к бракам внутри села или бракам в пределах ближайших сел. При стабильности населения на протяжении нескольких столетий и неравномерности числа потомков в разных семьях и родах одно это обстоятельство сильно повышает частоту браков между родственниками, например, в малых селах, отделенных друг от друга расстояниями, преградами. К распаду популяций на множество субизютов приводят также явления расовой, религиозной, кастовой, имущественной и профессиональной изоляции, а также обычаи жениться на племянницах и двоюродных сестрах.

Урбанизация наряду с ломкой факторов изоляции ведет к резкому падению частоты родственных браков и к падению частоты рождения мутантных гомозигот. Однако урбанизация не везде снижает инбридинг, ибо выселение из сел в город идет семьями, что повышает частоту родственных браков среди остающихся в изолятах семей. Резкое падение рождаемости в городах приводит к тому, что их население постоянно пополняется выходцами из деревень, нередко происходящих от родственных браков.

#### 17.3.3. ДРЕЙФ ГЕНОВ

В малых изолированных популяциях закон Харди-Вайнберга не действует, поскольку он основан на статистических закономерностях, которые не играют роли в малых популяциях. В них с течением времени наблюдается выщепление гетерозигот ( $Aa$ ) и накопление гомозигот ( $AA$ ,  $aa$ ). Изучение этого феномена было начато С. Райтом и Р. Фишером (1927 г.) и названо дрейфом генов. Однако широкое

выяснение сути этого явления сделали Н.П. Дубинин и Д.Д. Ромашов (1932 г.) и предложили называть его генетико-автоматическими процессами. Оба термина имеют одинаковый смысл.

Установлено, что в малочисленных, скрещивающихся между собой популяциях уменьшается гетерозиготность и возрастает генетическая однородность. Это явление может привести к накоплению тех или иных неблагоприятных признаков и последующей элиминации из популяции их носителей независимо от отбора. Накопление летальных генов может привести к вымиранию популяции.

*Дрейф генов – изменение генетической структуры популяций в результате любых случайных причин.* Дрейф генов проявляется, как правило, лишь при небольшой численности популяции в двух видах: различий между последовательными поколениями одной и той же популяции, наблюдаемых во времени, и различий между одновременно существующими родственными популяциями, наблюдаемыми в пространстве.

Большинство популяций человека полиморфно по группам крови АВ0, т.е. содержат все три аллели. В большинстве популяций Земли частота аллели  $I^A$  колеблется между 15% и 30%, а аллели  $I^B$  – между 5% и 20%. В это же время частоты этих аллелей в популяциях эскимосов Аляски и Гренландии составляет 30% и 6%, а в небольшом племени северных эскимосов (300 человек), в Туле (Гренландия) частота гена  $I^A$  составляет всего 9%. В изолятах Лабрадора ген  $I^B$  отсутствует. Отмечены резкие отклонения в группах крови у разных племен индейцев. Так, у индейцев племени черноногих ген группы крови  $I^A$  наблюдается в 80%, а у индейцев штата Юта – в 2%.

Высокая степень репродуктивной изоляции малочисленных человеческих популяций на протяжении нескольких поколений создает условия для дрейфа генов. Примером действия дрейфа генов в человеческих популяциях является «эффект родоначальника». Он возникает, когда несколько семей порывают с родительской популяцией и создают новую на другой территории. Такая популяция обычно поддерживает высокий уровень брачной изоляции, что способствует закреплению в ее генофонде одних аллелей и элиминации других. В результате этого частота даже очень редкого аллеля становится значительной. Для медицины представляет интерес последствия дрейфа генов и, в частности, «эффект родоначальника» в неравномерном распределении некоторых наследственных заболеваний в человеческих популяциях на земном шаре. Так, изоляция и дрейф генов привели к высокой частоте встречаемости церебромакулярной дегенерации в Квебеке и Ньюфаундленде, детского цистиноза во Франции, алкап-

тонурии в Чехии и Словакии и т.д. Дрейф генов отчетливо протекает при организации новых поселений, когда отдельная популяция в качестве случайной выборки выделяется из большой популяции и заселяет новый район. Так, в штате Пенсильвания живет секта менонитов, которая поддерживает инбридинг. Почти все люди этого изолята произошли от трех супружеских пар, поселившихся в Америке в 1770г. В этом изоляте имеется высокая концентрация гена, обуславливающего у гомозигот карликовость с полидактилией. Около 13% людей изолята гетерозиготны по этому гену. В других группах менонитов, живущих в США, это заболевание не выявляется.

#### 17.3.4. ЕСТЕСТВЕННЫЙ ОТБОР

Ч. Дарвин определил естественный отбор как сохранение особей с полезными и гибель с вредными индивидуальными отклонениями – «переживание наиболее приспособленных». Однако эта формулировка недостаточно отражает некоторые важные генетические последствия действия отбора. В процессе естественного отбора важны не столько выживание или гибель особей, сколько их дифференциальное размножение. Главное значение в эволюции имеет не само выживание особей, а вклад каждой особи в генофонд популяции. Большой вклад вносит та особь, которая оставит более многочисленное потомство. Без размножения вклад особи в генофонд популяции равен нулю. Только успех в распространении и закреплении определенных аллелей (или целых генных комплексов) в популяциях ведет к возникновению элементарного эволюционного явления. Следовательно, лишь успех в размножении разных особей может служить объективным генетико-эволюционным критерием естественного отбора. Поэтому *естественный отбор – это избирательное (дифференциальное) воспроизведение разных генотипов (или генных комплексов).*

Имеются все основания считать, что частота некоторых генов в популяциях человека меняется под влиянием отбора, особенно в популяциях, обитающих в среде, которая в недалеком прошлом претерпела серьезные изменения. Подтверждением действия отбора в популяциях человека могут служить факторы выяснения причин спонтанных аборт и перинатальной смертности у человека. Согласно данным Н.П. Кулешова (1978) более 42% спонтанных абортов происходит вследствие летального эффекта хромосомных аномалий. На разных сроках беременности в течение 2-4 недель первого триместра эта цифра достигает 70%, во втором – 30%, в третьем триместре (на 20-27 неделе) – 4% имеет хромосомную этиологию как причину

спонтанных аборт. Среди мертворожденных 6% имеют летальные хромосомные аномалии. Перинатальная смертность в 6,2% случаев обусловлена хромосомной патологией.

Действие отбора обеспечивает способность организма вносить вклад в генетический состав будущего поколения. Это обеспечивается двумя путями: отбор на выживаемость, где все решает выживаемость организмов до периода размножения, и отбор генетических факторов, влияющих на размножение.

Особая ситуация складывается, когда отбор действует, увеличивая выживаемость гетерозиготных особей при полном выщеплении отрицательных гомозиготных форм до периода размножения. Эта форма отбора получила название контротбор. При этом характерно, что гетерозиготы (Aa) более жизнеспособны, чем каждая из гомозигот (AA, aa) в отдельности. Явление контротбора можно рассмотреть на примере серповидноклеточной анемии у человека. Особи, гомозиготные по гену Нв<sup>S</sup> (Нв<sup>S</sup> Нв<sup>S</sup>), страдают от малярии, в то время как гетерозиготы (Нв<sup>A</sup> Нв<sup>S</sup>) вполне здоровы, хотя их эритроциты содержат гемоглобины Нв<sup>A</sup> и Нв<sup>S</sup>. Частота таких гетерозигот в Западной Африке составляет около 40%, тогда как среди негров США – только 9%. Обладатели генотипа Нв<sup>A</sup> Нв<sup>S</sup> устойчивы против возбудителя тропической малярии, что особенно важно для детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет. До 6 мес. дети имеют пассивный иммунитет, полученный от матери, а после 5 лет они развивают активный иммунитет против паразита. При устойчивости против малярии гетерозигот Нв<sup>A</sup> Нв<sup>S</sup> ожидается, что частота гена Нв<sup>S</sup> должна быть выше в наиболее малярийных районах мира, что в действительности так и есть. Наличие же Нв<sup>S</sup> среди американских негров свидетельствует об их происхождении из районов высокой концентрации гетерозигот.

## 17.4. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПОПУЛЯЦИЙ ЧЕЛОВЕКА

*Полиморфизм (многоформность)* – любое разнообразие форм одного и того же вида организмов. Полиморфизм является наиболее универсальным явлением жизни. Дж.Б.С. Холдейн (1892-1964) назвал человека самым полиморфным видом на Земле. У человека полиморфны практически все признаки (цвет глаз, волос, форма носа и черепа, группа крови и т.д.). Полиморфизм может быть результатом дискретной внутрипопуляционной изменчивости наследственного характера, которая может определяться нормой реакции. Генетический

полиморфизм возникает благодаря закреплению в популяции разных мутаций. Поэтому его классифицируют на генный, хромосомный и геномный.

*Генный полиморфизм обусловлен наличием двух или более аллелей.* Например, способность людей ощущать вкус фенилтиомочевины определяется доминантным аллелем (ТТ, Тt), гомозиготы рецессивные (tt) – не ощущают. Наследование групп крови определяют три аллели – А, В, О. Генетический полиморфизм по многим локусам мог быть унаследован человеком от предков на досапиентной стадии развития. В частности, полиморфизм человека по резус-фактору (Rh<sup>+</sup> и Rh<sup>-</sup>), который был обнаружен первоначально у обезьян макака-резуса.

*Хромосомный полиморфизм связан с хромосомными aberrациями.* Например, делеция короткого плеча хромосомы 4 (синдром Вольфа-Хиршхорна), делеция короткого плеча хромосомы 5 (синдром «кошачьего крика»).

*Геномный полиморфизм обусловлен изменением числа хромосом в кариотипе.* Например, моносомия ХО (синдром Шерешевского-Тернера); наличие добавочной Х-хромосомы у мужчины – XXУ (синдром Клайнфельтера); трисомия по 21-й паре аутосом (болезнь Дауна).

Полиморфные генетические системы по их предполагаемой природе включают в себя три группы полиморфизмов: транзиторный, нейтральный, балансируемый.

*Транзиторный полиморфизм объясняется сменой генетического состава популяции по рассматриваемому локусу.* Один новый аллель в изменившихся условиях среды становится более выгодным и заменяет «исходный». Такой полиморфизм не может быть стабильным потому, что благодаря естественному отбору рано или поздно «исходный» аллель будет вытеснен новым, и популяция будет мономорфной по «новому» аллелю. Скорость такого процесса нельзя заметить на протяжении жизни одного поколения.

*Нейтральный полиморфизм обусловлен случайными стохастическими процессами (дрейф генов, «эффект родоначальника»), приводящими к случайным изменениям генных частот аллелей.* Например, возникновения различий в адаптивно-индифферентных признаках (приросшая или свободная мочка уха). Изменения генных частот по этим признакам осуществляется по механизму дрейфа генов, чем и объясняется нейтральный тип их эволюции.

*Балансируемый полиморфизм – это полиморфизм, обусловленный сложным балансом между отбором против обеих*

*гомозигот в пользу гетерозигот.* Рецессивный генотип подвергается более сильной элиминации, чем доминантный. Различия в скорости элиминации двух этих генотипов поддерживают постоянное, стабильное равновесное существование в популяции обеих аллелей с собственной для каждого частотой. Этим и объясняется стабильность такого полиморфизма. Наиболее полно изучены системы балансируемого полиморфизма, связанные с отбором по малярии – аномальных гемоглобинов, талассемии, недостаточности эритроцитарного фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Стабильность этих полиморфизмов исчезает в связи с успехами борьбы с малярией. Балансированный полиморфизм превращается в транзиторийный. Однако для снижения генных частот теперь уже этих полностью патологических генов должно пройти несколько десятков поколений.

Большое число открытых к настоящему времени полиморфных систем у человека со значительным числом аллелей приводит к тому, что практически каждый человек обладает уникальным набором генов, что позволяет говорить о биохимической и иммунологической индивидуальности личности. Это имеет большое значение в медицинской практике, особенно в судебной экспертизе.

Обычно наследственная предрасположенность носит мультифакториальный характер и определяется множеством генов с преобладающим эффектом одного или нескольких генов. Для установления этих генов пользуются биохимическими и иммунологическими методами антропогенетики. В настоящее время описано более 130 полиморфных генных локусов, кодирующих полиморфные белки. Это белки-ферменты, антигены, транспортные белки и т.д. Высказываются суждения, что около одной трети структурных генов человека (т.е. не менее 17 тыс.) должны иметь множественные аллели, т.е. кодировать полиморфные продукты метаболизма. В таком большом выборе для генетической рекомбинации заложена возможность возникновения индивидов с неблагоприятными сочетаниями генов, определяющих наследственную предрасположенность к заболеваниям. Учитывая генетический полиморфизм, для конкретного определения генетического фактора предрасположения к болезни сравнивают частоту встречаемости тех или иных полиморфных белков (антигенов) при данной болезни и в контрольной группе здоровых людей. Имеются многочисленные сведения по ассоциациям болезней с иммунологическими маркерами – антигенами групп крови АВ0, системы HLA, с гаптоглобинами крови и с секретором. В частности, установлена предрасположенность людей со II группой (A) крови к раку желудка, тол-

стой кишки, яичника, шейки матки, ревматизму, ишемической болезни сердца, тромбоэмболиям и т.д. Люди с I группой крови (O) предрасположены к заболеваниям язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки и т.д. Ассоциации антигенов системы HLA свидетельствуют о наследственной предрасположенности: к хроническому гепатиту, ревматоидному артриту, тиреотоксикозу, множественному склерозу – у людей, имеющих антигены группы Dg.; к псориазическому артриту, анкилозирующему спондилиту, болезни Рейтера – антигены B-27; к юношескому сахарному диабету – антигены Bw-15; к сахарному диабету, болезни Аддисона – антигены B-6 и т.д.

## 17.5. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ГРУЗ, ЕГО МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Исследованиями С.С. Четверикова, Н.В. Тимофеева-Ресовского, Н.П. Дубинина, В.Г. Добжанского в 30-х годах XX века было показано, что широкое распространение в природе летальных мутаций представляло собой открытие феномена генетического груза. *Генетический груз – это относительное снижение жизнеспособности особи в популяции по сравнению с оптимальным генотипом.*

Человек подчиняется всем тем же законам мутационной и популяционной генетики, что и все другие организмы. Для него также характерен генетический груз. Об этом говорят факты широкого распространения у человека врожденных наследственных заболеваний. Среди них много заболеваний, обусловленных наличием рецессивных генов. В этом случае больной ребенок рождается от внешне здоровых родителей. По подсчетам имеется около 100 разных наследственных болезней, которые в каждом поколении поражают около 4% новорожденных.

Объем генетического груза и его природу у человека изучают путем анализа последствий от родственных браков. Потомки от брака родственников испытывают на себе влияние генетического груза в виде высокого процента мертворождений и высокой смертности до года и выше. Так, по наблюдениям, проведенным во Франции (Сэттер В., 1958), мертворожденные в родственных браках составляют от 26 до 50 на 1000 рожденных, тогда как у неродственников – от 19 до 21 на 1000 рожденных. Генетический груз понимается не только как летальные мутации, переходящие в гомозиготное состояние, но и весь спектр мутаций, понижающих адаптивные свойства особей. В популяции различают генетический груз трех видов: мутационный, сбалансированный, субституционный (переходной).

*Мутационный груз* возникает за счет повторных мутаций. Его объем определяется частотой мутаций во всех локусах, дающих отрицательные изменения.

*Сбалансированный груз* имеет место тогда, когда отбор в разных направлениях действует на гомозиготы и гетерозиготы (пример с Нв<sup>S</sup>).

*Субституционный груз* возникает при изменениях в условиях среды, когда аллель, ранее обеспечивающий адаптивную норму, становится отрицательным. В этих условиях частоты обоих аллелей – старого, потерявшего приспособительное значение, и нового – еще достаточно велики. Это вызывает полиморфизм и заметное проявление генетического груза за счет старого аллеля.

Проблема генетического груза у человека имеет важное значение для современной медицины, т.к. наследственные заболевания приобретают все больший удельный вес в отягощении человечества болезнями. Знание генетики врожденных болезней, степени насыщенности ими популяций, географии генов болезни необходимо для практической медицины. Эти проблемы исключительно важны для антропологии, для понимания будущей биологической эволюции человека. Вопрос о генетическом грузе у человека приобретает особое значение в связи с проблемами защиты окружающей среды от загрязнений.

---

## БИОСФЕРНО-БИОГЕОЦЕНОТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОГО

---

### ГЛАВА XVIII. ОСНОВЫ ЭКОЛОГИИ. АНТРОПОЭКОЛОГИЯ

#### 18.1. ЭКОЛОГИЯ, ЕЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Жизнь не может существовать на Земле только в виде популяций отдельных организмов. Она существует в виде сообществ живых организмов, в которых одни виды находятся в тесной связи с другими. Изучение этих связей, проявляющихся на биосферно-биогеоценотическом уровне, изучает специальная биологическая наука экология (греч. *oikos* – жилище, *logos* – наука). Термин «экология» был предложен Э. Геккелем в 1866г., однако как самостоятельная наука экология сформировалась приблизительно к 1900г.

*Экология – биологическая наука, изучающая закономерности взаимоотношений сложившихся и складывающихся совокупностей организмов с окружающей средой, структуру, динамику и историческое развитие сообществ – биогеоценозов, экосистем и биосферы в целом.* Экологию можно определить как систему научных дисциплин, изучающих жизнь на надорганизменном уровне организации. Это значит, что в поле зрения экологии прежде всего лежат закономерности взаимоотношений и взаимосвязей особей и их популяций или комплекса видов (сообществ) между собой и с условиями неорганической среды. Экология имеет дело, в основном, с той стороной взаимодействия организмов со средой, которая обуславливает развитие, размножение и выживание особей, структуру и динамику популяций и сообществ и их роль в протекающих в биоценозах процессах. Экология изучает влияние организмов и их комплексов на среду их обитания, признана создать научную основу рациональной эксплуатации биологических ресурсов, прогнозирования изменений природы под влиянием деятельности человека, и управления процессами, протекающими в биосфере, и сохранения среды обитания человека. Предметом экологии являются: физиология и поведение отдельных организмов в естественных условиях обитания, рождаемость, смертность, миграция, внутривидовые отношения (аутоэкология); межвидовые отношения, потоки энергии и круговорот веществ (синэкология).

## 18.2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ, ИЗУЧАЕМЫЕ ЭКОЛОГИЕЙ

Наиболее тесные взаимоотношения складываются между организмами, населяющими определенный участок среды обитания с однородными условиями существования. Такие участки (однородный участок степи, леса, озеро и т.п.) получили название *биотопов* (греч. *bios* – жизнь, *topos* – место). Исторически сложившееся сообщество организмов, населяющих биотоп, получило название *биоценоза* (греч. *bios* – жизнь, *koinos* – общий). В состав биоценоза могут входить сотни и тысячи видов, но большинство из них обычно играет незначительную роль, и лишь один или несколько видов являются основными регулирующими факторами. В наземных биоценозах такими видами являются растения. Исходя из единства компонентов биоценоза и их абиотического окружения, А.Г. Тэнсли в 1935г. предложил термин «экосистема».

*Экосистема – это любое единство, включающее все организмы на данной участке и взаимодействующие с физической средой таким образом, что поток энергии создает четко определенную трофическую структуру, видовое разнообразие и круговорот веществ.* Экосистемы не имеют определенного объема и могут охватывать пространства разной протяженности – от капли или аквариума до океана или всей поверхности планеты. Для удобства описания в экосистеме выделяют следующие компоненты: абиотические (неорганические) вещества, включающиеся в круговорот; органические соединения (белки, углеводы, липиды, гуминовые вещества и т.д.), связывающие биотическую и абиотическую части; климатический режим (температура и другие физические факторы); продуценты – автотрофные организмы, главным образом зеленые растения, которые способны создавать пищу из простых неорганических веществ; макроконсументы или фаготрофы – гетеротрофные организмы, главным образом животные, которые поедают другие организмы или частицы органического вещества; микроконсументы, сапрофиты или осмотрофы – гетеротрофные организмы, преимущественно бактерии и грибы, которые разрушают сложные соединения мертвой протоплазмы, поглощают некоторые продукты разложения и высвобождают неорганические питательные вещества, пригодные для использования продуцентами, а также органические вещества, способные служить источниками энергии, ингибиторами или стимуляторами для других биотических компонентов экосистемы. Продуценты, макро- и микроконсументы составляют *биомассу* (живой

вес) экосистемы.

Географическое распространение экосистем, занимающих обширные пространства, хорошо коррелирует с климатическими и почвенными зонами. Ту или иную экосистему распознают по соответствующему зрелому растительному сообществу, название которого часто служит и названием экосистемы в целом. Наиболее яркую картину смены экосистем можно наблюдать при перелете на самолете от одного полюса к другому. Основные экосистемы мира: тундра, тайга, листопадные леса, тропики, степь, пустыня, горы, океаны и т.д.

Приуроченные к определенному участку земной поверхности биоценоз и биотоп, образуют биогеоценоз. *Биогеоценоз – это относительно пространственная, ограниченная, внутренне однородная природная система функционально взаимосвязанных живых организмов и окружающей их абиотической среды, характеризующаяся определенным энергетическим состоянием, типом и скоростью обмена веществом и информацией.* Главным компонентом биогеоценоза служит биоценоз. Биоценозы отличаются по видовому составу. Важнейшей их характеристикой является постоянное взаимодействие популяций организмов друг с другом. Экологические влияния отдельной популяции распространяются в биоценозе во всех направлениях, но по мере прохождения последовательных звеньев в цепи взаимодействия интенсивность влияния ослабевает. Показателями структуры и функционирования биоценозов служат их видовой состав, число трофических уровней, первичная продуктивность, интенсивность потока энергии и круговоротов веществ.

Наиболее устойчивыми являются биогеоценозы, для которых характерно большое видовое разнообразие, наличие неспециализированных видов, слабая степень отграниченности от соседних экологических систем и большая биомасса.

Самой крупной и наиболее близкой к идеалу «самообеспечения» биологической системой является *биосфера*, или *экосфера*. Она включает все живые организмы Земли, находящиеся во взаимодействии с физической средой Земли, в результате чего эта система, через которую проходит энергия Солнца, поддерживается в состоянии устойчивого равновесия. Понятие «биосфера» ввел в науку австрийский геолог Э. Зюсс (1875), подразумевая под ней одну из оболочек Земли.

Дальнейшая разработка теоретической концепции биосферы тесно связана с исследованиями В.И. Вернадского, который впервые употребил этот термин в 1911г. Биосфера, по В.И. Вернадскому, включает четыре основных компонента: *живое вещество* –

совокупность живых организмов; *биогенное вещество*, создаваемое и перерабатываемое организмами (газы атмосферы, каменный уголь, битумы, известь и т.п.); *биокосное вещество* – результат совместной деятельности организмов и абиогенных процессов (вода, почва, кора выветривания); *косное вещество*, образующееся без участия организмов (продукты тектонической деятельности, метеориты, пр.). Термины «живое вещество», «косное вещество», применявшиеся В.И. Вернадским, нельзя считать удачными. В них отражены первоначальные представления их автора о принципиальном развитии живого, способного к эволюции, и косного, чуждого развитию. Поэтому сейчас пользуются выражениями: совокупность организмов, живой покров Земли, пленка жизни, биомасса Земли. Вместо термина «косное вещество» говорят о минеральных элементах, неорганическом веществе, абиогенном веществе. Верхняя граница биосферы, по В.И. Вернадскому, проходит на высоте 15-20 км, охватывая всю тропосферу и нижнюю часть стратосферы. Снизу биосфера ограничена органическими отложениями: на дне океанов (порой до глубины свыше 10 км) и глубиной проникновения в недра Земли организмов и воды в жидком состоянии. Бактерии, например, обнаружены при бурении в дельте Миссисипи на глубине, превышающей 7,5 км.

В настоящее время *биосферой называют область распространения жизни на Земле*. Она включает совокупность всех организмов и их остатков, а также части литосферы, гидросферы и атмосферы, как населенные ныне живыми организмами, так и преобразованные их прошлой деятельностью.

### 18.3. АНТРОПОЭКОЛОГИЯ, ЕЕ ЗАДАЧИ

Изучение сущности современной научно-технической революции и ее воздействия на окружающую среду расширило содержание понятия «экология» и ввело в научный обиход термины «экология человека» и «экология общества». Такой подход приводит не только к констатации объективного процесса «экологизации» современных естественных наук, но позволяет определить методологически обоснованные пути экологизации различных наук и их взаимосвязь с традиционными научными направлениями.

*Экология человека – это наука, изучающая общие закономерности взаимодействия общества и окружающей среды, а также практические проблемы ее охраны*. По мнению академика

И.П. Герасимова биологический компонент в понятии «экология человека» должен рассматриваться лишь в связи с социальными факторами.

Предметом экологии человека является изучение закономерностей взаимодействия популяций людей с факторами окружающей среды, закономерностей развития народонаселения, сохранения и развития здоровья, совершенствования физических и психических возможностей вида *Homo Sapiens*. Такой подход создает возможность для изучения наиболее общих, фундаментальных закономерностей сохранения и развития здоровья популяций людей с учетом специфики всех климато-географических и социально-производственных условий. Экология человека изучает закономерности существования и развития антропоэкологических систем, представляющих сообщества людей, находящиеся в динамической взаимосвязи со средой и удовлетворяющие, благодаря этому, свои потребности.

Сообщества людей различаются по способу производства материальных ценностей и структуре социально-экономических отношений. В процессе существования антропоэкологических систем взаимодействие людей и природной среды осуществляется в двух направлениях. Во-первых, происходят изменения биологических и социальных показателей отдельных индивидуумов и общества в целом, направленные на удовлетворение требований, предъявляемых человеку средой. Во-вторых, осуществляется перестройка самой среды для удовлетворения требований человека. Общим результатом биологических и социальных процессов в антропоэкологических системах служит индивидуальная и групповая приспособленность человеческих сообществ к жизни в средах обитания, различающихся по природным условиям, формам хозяйствования и культуры. В результате такой приспособленности человек адаптируется к условиям жизни не только физиологически, но и экологически, технически, эмоционально.

#### 18.3.1. ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ И АДАПТИВНЫЕ ТИПЫ ЧЕЛОВЕКА

Люди живут на Земле в различных условиях окружающей среды, что связано с различием (часто резким) биогеографических характеристик разных регионов. Люди отличаются друг от друга в самых разных аспектах (по соотношению размеров разных частей тела, по многим биохимическим и физиологическим признакам), т.е. можно говорить о биологической изменчивости человека. Подразделение людей на монголоидов, европеоидов, негроидов и т.д., несомненно, выражает некоторые реально существующие особенности изменчи-



ности человека, но выражает их весьма несовершенно и таит в себе источник ошибок. Само перечисление расово-диагностических признаков маскирует тот факт, что все популяции изменчивы. Границы изменчивости таких количественных признаков, как рост, цвет кожи, волос, для которых характерно непрерывное распределение в разных популяциях, часто перекрываются. Говоря о различиях людей, термин «раса» часто используют неправильно, смешивая биологические и культурные различия («германская» раса). Такие неверные концепции легко приводят к расистским доктринам. Поэтому, рассматривая биологическую изменчивость людей, правильнее будет говорить о биологической изменчивости человеческих популяций, проживающих в различных биогеографических средах.

Биологическая изменчивость у человека касается различных антропометрических показателей: длина тела, рук, ширина плеч, размеры мозговой коробки и т.д. Наследование антропометрических признаков зависит от многих генов. Доказано, что индивидуальные различия в росте действительно обусловлены генетически. Однако, существуют значительные трудности и интерпретации этих корреляций для человеческих популяций.

Так, многочисленные данные указывают, что средний рост взрослого человека за XX-е столетие в экономически развитых странах значительно увеличился. Эти различия в большей мере связаны с условиями среды (питанием), чем с этническим расслоением или дифференциальной миграцией.

Для человеческих популяций характерна выраженная биохимическая изменчивость, которая строго подчиняется генетическим закономерностям. Это касается различных аномальных гемоглобинов, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и других ферментов, наследования групп крови по системе АВ0, Rh-фактору и др.

Зональный характер географической изменчивости многих жизненно важных морфологических и функциональных признаков человека свидетельствует о существовании экологической изменчивости людей. Изменчивость проявляется не только в физиологических признаках, но и в чертах строения тела, что подтверждает длительную историю формирования адаптивных типов людей.

*Адаптивный тип* – это норма биологической реакции человека на условия окружающей среды, обеспечивающая состояние относительного равновесия популяции со средой и выражающаяся в комплексе морфофизиологических особенностей популяции (Алексеева Т.И., 1989). Он проявляется комплексом морфофункциональных, биохимических, иммунологических признаков, обуславлива-

ющих лучшую биологическую приспособленность человека к среде обитания. Адаптивные признаки не зависят от расовой или этнической принадлежности популяции. Согласно данным Т.И. Алексеевой выделяют следующие основные адаптивные типы людей: арктический, тропический, зоны умеренного климата, высокогорный, пустынь и другие.

*Арктический тип* формировался, преимущественно, под влиянием холодного климата и животной пищи. Для людей этого типа характерны увеличение теплопродукции, относительно сильное развитие костно-мышечной системы, большие размеры грудной клетки, высокий уровень гемоглобина, повышенное содержание минеральных веществ в костях, высокое содержание в крови белков, холестерина, повышенная способность окислять жиры. Артериальное давление ниже по сравнению с популяциями умеренной зоны.

*Тропический тип* формировался под влиянием жаркого и влажного климата, низкого содержания животного белка в пище. Для людей этого типа характерно наличие определенных соматических признаков. Здесь проживают самые высокорослые и самые низкорослые племена. Для негроидов характерны удлиненная форма тела, сниженная мышечная масса, уменьшенная масса тела при увеличении длины конечностей, уменьшении окружности грудной клетки. Типичны более интенсивные потоотделение, показатели основного обмена и синтеза жиров, понижена в крови концентрация холестерина. Артериальное давление повышено. Понижение уровня метаболизма за счет уменьшения массы тела. Понижение концентрации АТФ.

*Адаптивный тип зоны умеренного климата* занимает промежуточное положение между представителями арктического и тропического типов. Установить экологические факторы, определившие формирование этого типа, затруднено, так как большая часть населения проживает в городах.

*Адаптивный тип высокогорий* сформировался под влиянием гипоксии. Для этого типа характерны повышенный уровень основного обмена, относительное удлинение костей скелета, расширение грудной клетки, повышение кислородной емкости крови за счет увеличения количества эритроцитов, содержания гемоглобина и относительной легкости его перехода в оксигемоглобин. Артериальное давление понижено.

*Адаптивный тип пустынь* характеризуется пониженным основным обменом, повышенным уровнем гемоглобина, что является следствием дегидратации и изменения концентрации крови в условиях пустыни. Для населения внутротропических пустынь свойствен низкий

уровень минерализации скелета.

Наличие адаптивных типов свидетельствует о значительной экологической изменчивости человека, которая является, вероятно, следствием расселения людей по земному шару.

### 18.3.2. ЗДОРОВЬЕ КАК КАТЕГОРИЯ АНТРОПОЭКОЛОГИИ

Все биологические и социальные аспекты адаптации человека направлены на сохранение здоровья как индивида (отдельного человека), так и здоровья популяции, которые относятся к разным уровням организации общества.

Определение здоровья индивида впервые было дано в Уставе Всемирной Организации Здравоохранения: «Здоровье является состоянием полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов».

Более полное определение здоровья было сделано профессором Б.Д. Петраковым (1971). По его мнению «здоровье представляет собой состояние полного социального, биогенетического, психофизиологического и физического благополучия, при котором системы организма человека динамически взаимно уравновешены с социальной и природной средой, отсутствуют болезненные состояния, физические дефекты и заболевания».

Академиком В.П. Казначеевым (1980) были даны одновременно определения понятий «здоровье индивида» и «здоровье популяции», в которых отражены не только социальные, психофизиологические, биогенетические критерии, но и продолжительность активной жизни индивида и преемственность между поколениями. *Состояние здоровья индивида он определяет как процесс сохранения и развития психических, физических и биологических его функций, его оптимальной трудоспособности и социальной активности при максимальной продолжительности (активной) жизни. Здоровье популяции, по мнению В.П. Казначеева, это процесс социально-исторического развития психофизиологической и биологической жизнедеятельности населения, преемственности поколений при все возрастающих темпах общественного производства, совершенствования условий популяции при освоении новых территорий.*

Жизнь особи, как и популяции, в окружающей среде является процессом выработки адаптаций. Здоровье – это не отсутствие болезней, а физическая, социальная, психологическая гармония человека, доброжелательные, спокойные отношения с людьми, с природой и самим собой. Современная медицина, декларируя одну цель – здоровье, фактически занимается лечением болезни. Но излечение болез-

ней приносит здоровье далеко не всегда. В организме человека остаются следовые реакции от перенесенного заболевания, самого лечения. С позиций антропоэкологии необходимо заниматься сохранением здоровья не больных людей, а здоровых, чем медицина не занимается. Для решения этих вопросов И.П. Брехманом в 1980г. была предложена новая медицинская наука – *валеология* (лат. *valeo* – *здоровствовать, быть здоровым*), которая развивает основы сохранения здоровья здорового человека. Среди главных факторов здоровья считаются рациональный образ жизни, ликвидация вредных привычек, движение, физиологически сбалансированное питание.

## ГЛАВА XIX. ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАРАЗИТИЗМА

### 19.1. ПАРАЗИТИЗМ КАК ФОРМА ЭКОЛОГИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ В ПРИРОДЕ, ЕГО ВИДЫ

Организмы обитают на Земле не изолированно. Для поддержания жизни необходима пища, которой для животных служат другие виды животных или растений. Организмы должны защищаться от врагов и иметь средства борьбы с конкурирующими видами. В процессе существования между разными видами могут складываться следующие формы взаимоотношений: цепи питания; конкуренция; антибиоз; симбиоз (в широком смысле слова).

*Цепи питания – это взаимоотношения между организмами, связанные с питанием, с переносом энергии пищи от ее источника (зеленого растения) через ряд организмов, происходящий путем поедания одних организмов другими из более высоких трофических уровней. При переносе энергии от звена к звену до 80 – 90% ее теряется в виде теплоты. Поэтому число звеньев в цепи питания не превышает 4-5.*

*Конкуренция – это взаимоотношения, которые возникают между организмами одного или различных видов, использующих одинаковые условия среды. Например, растения вступают между собой в конкурентные отношения из-за света, минеральных веществ, почвы. Растения с лучше развитой кроной получают больше света, быстрее растут и заглушают растения, произрастающие под ними. При более мощной корневой системе у растения имеются лучшие условия для получения минерального питания. Конкурентные*

взаимоотношения существуют между различными видами хищных животных, питающихся одной и той же пищей.

*Антибиоз* (греч. *anti* – против, *bios* – жизнь) проявляется в том, что одни организмы оказывают угнетающее воздействие на другие, чаще всего в результате выделения особых веществ – антибиотиков. И.И. Мечников установил, что такие отношения существуют между гнилостными и молочнокислыми бактериями, обитающими в кишечнике человека. Гриб пенициллум выделяет во внешнюю среду особое вещество – пенициллин, задерживающий рост многих бактерий. Антибиотики растительного происхождения – фитонциды – были открыты Б.П. Токиным в 1928г. Продуценты фитонцидов – лук, чеснок, сосна, кедр. В сосновых и кедровых лесах воздух практически не содержит микробов.

*Симбиоз* (греч. *symbiosis* – сожительство) – это все формы сожительства, которые встречаются между организмами, относящимися к различным видам. Различают четыре категории симбиоза: мутуализм; синюкия; комменсализм; паразитизм.

*Мутуализм* (лат. *mutuus* – взаимный) – обоюдодопользительный симбиоз. Примером такого сожительства у растений являются лишайники (грибы, водоросли), у животных – рак-отшельник и актиния.

*Синюкия* (греч. *syn* – вместе, *oikos* – дом) – симбиоз с односторонней пользой без ущерба для партнера. Может быть сожительство, при котором один партнер использует другого только как жилище или как жилище и источник питания, однако без вреда для него. Рыбка горчак откладывает икринки в мантийную полость двустворчатых моллюсков. Икринки развиваются, не нанося вреда хозяину. Некоторые морские полипы могут поселяться на рыбах и использовать их помет как пищу.

*Комменсализм* (лат. *com* – вместе, *mensa* – трапеза) – способ симбиоза двух разных видов живых организмов, при котором один из партнёров этой системы (комменсал) возлагает на другого (хозяина) регуляцию своих отношений с внешней средой, извлекая при этом для себя пользу, не принося ни пользы, ни вреда хозяину (например, лишайник и дерево).

*Паразитизм* (греч. *parasitos* – нахлебник, тунеядец) – форма сожительства двух генетически разнородных организмов разных видов, при которой один организм (паразит) использует другого (хозяина) как источник питания и среду существования, причиняя ему вред, но, как правило, не уничтожая его. Формы паразитизма чрезвычайно разнообразны. Различают облигатный

(постоянно встречающийся, обязательный) и факультативный (возможный, необязательный), временный и постоянный, истинный и ложный, экто- и эндопаразитизм. Паразитизм широко распространен в природе. Он встречается почти во всех типах животного царства. Особенно много видов паразитов имеется у простейших, плоских и круглых червей, членистоногих. Согласно данным В.А. Догеля (1947г.) в природе известно около 60-65 тыс. видов животных-паразитов. Широкое распространение и разнообразие паразитизма позволяет считать, что эта форма сожительства возникла в природе в различных систематических группах животных независимо одна от другой.

Паразитизм как биологический феномен изучает специальная биологическая дисциплина, получившая название паразитология. *Паразитология* – раздел биологии, изучающий биологию и экологию паразитов, их взаимоотношения с хозяевами и окружающей средой, а также вызываемые ими болезни и меры борьбы с ними у человека, животных и растений. Паразитология как наука разрабатывает многие вопросы общей биологии. В зависимости от объектов паразитирования выделяют медицинскую, ветеринарную паразитологию и фитопаразитологию.

*Медицинская паразитология* изучает биологию и экологию паразитов человека, вызываемые ими заболевания, методы их диагностики, лечения и профилактики, а также научные основы борьбы с ними. Медицинская паразитология включает в себя медицинскую протозоологию, гельминтологию и арахноэнтомологию. *Медицинская протозоология* изучает патогенных простейших – возбудителей заболеваний человека. *Медицинская гельминтология* (греч. *helmins*, *helminthes* – червь+логос) выясняет роль гельминтов из типов плоских и круглых червей как возбудителей заболеваний человека. *Медицинская арахноэнтомология* (греч. *arachne* – паук, *entoma* – насекомое+логос) изучает роль членистоногих (в основном, клещей, насекомых) как переносчиков возбудителей заболеваний человека, природных их резервуаров и возбудителей заболеваний. Медицинская паразитология направлена на решение трех основных задач:

1) изучение морфологии, биологии, экологии и систематики паразитов человека;

2) выяснение характера действия паразитов на организм человека (и наоборот) с целью познания механизмов развития заболеваний, вызываемых ими;

3) разработку методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, вызываемых паразитами, и способов борьбы с ними.

Для решения этих задач медицинская паразитология использует

методы различных биологических дисциплин – анатомии, зоологии, цитологии, гистологии, генетики, физиологии, патологической анатомии, экологии, демографической статистики, гигиены и др.

## 19.2. ПАРАЗИТЫ И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА

*Паразиты – это такие организмы, которые используют другие живые организмы в качестве источника пищи и среды обитания, возлагая при этом частично или полностью на своих хозяев задачу регуляции своих взаимоотношений с окружающей внешней средой* (Догель В.А., 1947г.). Паразитов в зависимости от среды обитания делят на две большие группы: экто- и эндопаразиты. К *эктопаразитам* относят животных, обитающих на теле хозяина. Это, в основном, членистоногие. Эктопаразиты могут быть постоянными (например, вши), если весь жизненный цикл проводят на покровах тела животного или человека, и временными (клещи, комары, мухи и др.), которые находятся на теле человека только в момент питания (сосания крови). *Эндопаразитов* в зависимости от локализации в организме человека или животного классифицируют на *внутриклеточные* (лейшмании, плазмодии, токсоплазма); *тканевые* (дизентерийная амеба, трипаномы, балантидий, шистозомы, филярии, ришта, личинки трихинеллы, чесоточный зудень и др.); *внутриорганные* (описторхис, клонорхис, фасциола, парагонимус и др.) и *полостные* (свиной и бычий цепни, широкий лентец, аскарида, острица, анкилостома, власоглав и др.). Все эндопаразиты являются постоянными паразитами человека.

Когда речь идет о паразитизме, то всегда подразумевается два или несколько организмов разных видов, один из которых является паразитом, а другой – его хозяином. *Паразитов, которые развиваются в теле одного хозяина, называют моноксеными или однохозяинными*. Например, карликовый цепень, острица паразитируют только у человека. Большинство моноксенных гельминтов (аскарида, власоглав, анкилостома и др.) для завершения цикла развития обязательно нуждаются в выходе оплодотворенного яйца из хозяина во внешнюю среду. *Эндопаразиты, которые для завершения своего жизненного цикла нуждаются в двух или более разных хозяевах, называются гетероксеными или многохозяинными* (малярийный плазмодий, свиной и бычий цепни, сосальщики и др.).

Биологические особенности жизненных циклов гельминтов, относящихся к эндопаразитам, положены К.И. Скрябиным и Р.С. Шульцем (1931) в основу их эпидемиологической классификации. В настоящее время всех гельминтов делят на геогельминтов, биогельмин-

тов и контактных гельминтов. *Геогельминты* – это черви-паразиты, у которых развитие инвазионной личинки из оплодотворенного яйца происходит в почве. Заражение ими человека происходит через немытые овощи, фрукты, на которых находятся инвазионные яйца (например, аскариды, власоглава), либо личинками при непосредственном контакте с почвой (например, анкилостомы, некатора). *Биогельминты* – это черви-паразиты, у которых жизненные циклы осуществляются обязательно со сменой хозяев (все трематоды, цестоды, филярии, трихинелла и др.). *Контактные гельминты* – это такие черви-паразиты, цикл развития которых может полностью проходить в организме человека без выхода во внешнюю среду (карликовый цепень, острица).

## 19.3. ХОЗЯИН ПАРАЗИТА

*Хозяин паразита – это организм, у которого обитает паразит временно или постоянно и размножается половым или бесполом путем*. Смена хозяина обусловлена стадийностью жизненного цикла паразита. Личиночные стадии, как правило, развиваются в организме одного вида, а половозрелые – другого вида. Смена хозяев паразитами, в основном, обусловлена чередованием поколений, размножающихся половым или бесполом способами.

*Хозяин, в теле которого паразит достигает половозрелой стадии и размножается половым способом, называется окончательным, или дефинитивным хозяином*. Так, организм человека является окончательным хозяином для большинства видов цестод, трематод, нематод.

*Хозяин, в теле которого обитает личиночная стадия паразита, и возможно бесполое размножение получил название промежуточного*. Человек является промежуточным хозяином для малярийных плазмодиев, эхинококка, альвеококка и др.

Для некоторых паразитов (описторхис, парагонимус, широкий лентец и др.) для завершения цикла развития требуется не один, а два (или несколько) промежуточных хозяев. *Второго промежуточного хозяина называют дополнительным*. Так, у описторхиса два промежуточных хозяева – первый моллюск *Bithynia leachi*, дополнительный – многие виды карповых рыб (плотва, линь, язь, карп, лещ, вобла, сазан и др.).

*Хозяева, у которых паразиту обеспечивается наилучшая выживаемость, быстрый рост и наибольшая плодовитость, получили название облигатных, или обязательных*. Человек является

облигатным хозяином для дизентерийной амебы, аскариды, анкилостомы и других паразитов.

*Хозяин, в теле которого паразит может обитать, но не полностью адаптироваться, называется факультативным.* Например, человек является облигатным хозяином для лентеца широкого. Однако эта цестода может паразитировать и в организме лисицы, но ее размеры при этом не достигают большой длины и срок жизни не превышает двух месяцев.

*Организм, в котором не происходит развития паразита, а наблюдается лишь его накопление в инвазионной стадии, называется резервуарным хозяином.* Последний кумулирует возбудителя и переносит инвазию. Например, щука, поедая дополнительного хозяина широкого лентеца (карповых рыб), накапливает в своих тканях личиночные стадии (плероцеркоиды) паразита и таким образом выполняет функцию резервуарного хозяина.

#### 19.4. ПУТИ ПРОНИКНОВЕНИЯ ПАРАЗИТОВ В ОРГАНИЗМ ХОЗЯИНА

Различные паразиты могут проникать в организм человека разными путями: через рот, кожу, кровь, плаценту и т.д. Различают следующие пути заражения человека.

*Пероральный путь* является наиболее распространенным. Через рот с зараженными овощами, фруктами, мясом человек может проглотить цисты простейших, личинки гельминтов. В некоторых случаях пероральный способ заражения может дополняться внутрикишечным или трансплацентарным заражением.

*Перкутанный путь* заражения – проникновение инвазионных личинок через неповрежденную кожу. Характерен для церкариев шистосом, филяриевидных личинок анкилостомид.

*Контактный путь* заражения обусловлен прямой передачей возбудителя от инвазированного здоровому человеку или при контакте с загрязненным бельем, медицинским инструментарием и т.д. Он наблюдается при заражении влагалищной трихомонадой (половой контакт), чесоточным зуднем, вшами.

*Внутрикишечное заражение* наблюдается при развитии из оплодотворенного яйца гельминта инвазионной личинки в ворсинках кишечника без выхода во внешнюю среду, а затем и взрослого паразита. Этот путь заражения наблюдается у карликового цепня, угрицы кишечной.

*Трансплацентарное заражение* отмечается при проникновении

инвазионных стадий паразита через плаценту беременной женщины в организм плода. Он наблюдается при паразитировании токсоплазмы и приводит к развитию врожденного токсоплазмоза. Трансплацентарное заражение плода описано также при заболевании беременной женщины малярией, сонной болезнью, висцеральным лейшманиозом (кала-азар), анкилостомозом.

*Трансмиссивный путь* заражения человека паразитами осуществляется кровососущими членистоногими. Различают два его способа – инокуляция и контаминация. При *инокуляции* возбудитель активно вводится в кровь человека или животного со слюной с помощью ротовых органов переносчика в результате нарушения целостности кожных покровов хозяина. При *контаминации* возбудитель наносится кровососом на неповрежденную кожу человека, который затем может активно втереть возбудителя при расчесывании зудящих мест. Инокуляция и контаминация могут быть двух видов: специфической и механической. Для *специфической инокуляции* характерно сначала интенсивное размножение возбудителя в теле переносчика, а затем уже происходит его введение в организм человека или млекопитающего. Она наблюдается при малярии, лейшманиозах, трипаномозах. *Механическая инокуляция* наблюдается, когда возбудитель попадает на ротовые органы переносчика, переживает на них некоторое время, но не размножается, а затем вносится в ранку при сосании крови. Так происходит инокуляция мухой-жигалкой возбудителя сибирской язвы. *Специфическая контаминация* наблюдается в тех случаях, когда возбудитель размножается в кишечнике переносчика и затем выводится с испражнениями, при отрывании с пищей на кожу, а затем втирается человеком при расчесывании. Так, при укусе вшей происходит заражение человека риккетсией Провачека (возбудителем сыпного тифа), при укусе блохой – чумной бактерией. При *механической контаминации* переносчики (мухи) могут перенести на продукты питания цисты простейших, яйца гельминтов, болезнетворные бактерии кишечных инфекций (дизентерии, брюшного тифа и др.).

*Трансовариальная передача* наблюдается в результате передачи возбудителя самкой своему потомству через половые клетки. Этот путь отмечен у иксодовых клещей при передаче и сохранении возбудителя таежного энцефалита в двенадцати поколениях. Трансовариальная передача спирохеты клещевого возвратного тифа описана у аргасовых клещей в трех поколениях.

## 19.5 ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ПАЗАРИТ-ХОЗЯИИ. ПАЗАРИТОЦЕНОЗЫ

Паразит и хозяин составляют взаимосвязанные элементы единой биологической системы «паразит-хозяин», которые обитают в различных конкретных условиях среды. Паразит, как правило оказывает вредное влияние на хозяина, вызывая заболевания. Свойство паразита оказывать болезнетворное воздействие на хозяина обозначают как патогенность (греч. *pathos* – страдание, *genesis* – развитие). Организм хозяина служит внешней средой для паразита. Неблагоприятные изменения физиологического состояния хозяина (охлаждение, перегревание, голодание, переутомление и др.), а для человека – и негативное воздействие различных социальных факторов, способствуют активизации паразитов. Например, комменсальная форма дизентерийной амебы при указанных условиях превращается в патогенную, вызывающую заболевание – амебиаз. Конечный результат взаимодействия паразита и хозяина зависит от их видовых особенностей, конкретных условий среды обитания, индивидуальных качеств данной пары партнеров.

В организме хозяина одновременно могут находиться паразиты нескольких видов. Вступая во взаимодействие друг с другом, они могут как усиливать, так и ослаблять сочетанное отрицательное воздействие.

*Совокупность паразитов, живущих в организме хозяина, в его отдельных органах, получило название паразитоценоз.* Термин «паразитоценоз» был предложен Е.Н. Павловским. Установлена взаимосвязь между простейшими, гельминтами и бактериями кишечника человека. Знание взаимосвязи внутри паразитоценозов важно для врача, поскольку позволяет ему повысить эффективность лечения.

## 19.6. ПАРАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ, ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ

Медицинская паразитология изучает болезни, вызываемые возбудителями животного происхождения. *Болезни человека, вызываемые патогенными простейшими, гельминтами или членистоногими, называются инвазионными* в отличие от *инфекционных болезней, вызываемых патогенными микробами, спирохетами или вирусами.* Последние изучаются самостоятельно в виде курса инфекционных болезней.

*Инвазией называется заражение организма какими-либо паразитами животной природы.* Сам человек, зараженный каким-то паразитом, может служить источником заражения не только для

окружающих, но и для самого себя. Такое явление получило название аутоинвазии. Примером аутоинвазии может служить повторное заражение острицами при грызении ногтей, где могут быть яйца остриц, которые попадают туда при расчесывании ребенком во сне заднего прохода. *Повторное заражение человека или животного паразитами, которыми он уже ранее инвазировался и переболел, называется реинвазией.* Источником инвазий являются носители паразитов – больные животные, человек. Например, человек больной аскаридозом, трихоцефалезом, дифиллоботриозом или другим гельминтозом выделяет вместе с фекалиями в окружающую среду инвазионные яйца. Лица, переболевшие амебиазом, лямблиозом, могут рассеивать с фекалиями во внешней среде цисты дизентерийной амебы, лямблии и способствовать заражению окружающих.

В настоящее время принята унифицированная номенклатура инвазионных болезней, которые обозначаются по зоологическому названию возбудителя, для чего к родовому имени паразита добавляется суффикс «аз», «оз» или «ез» (амеба – амебиаз, лейшмания – лейшманиоз, фасциола – фасциоз).

Заболевания, возбудители которых передаются человеку при помощи кровососущих членистоногих, получили название *трансмиссивных*. К ним относятся не только паразитарные (малярия, лейшманиозы, трипаносомозы, филяриозы), но и инфекционные (сыпной и возвратный тифы и клещевые тифы, чума и др.) заболевания. В зависимости от роли переносчика в передаче возбудителя выделяют облигатно-трансмиссивные и факультативно-трансмиссивные заболевания. *Облигатно-трансмиссивные* заболевания могут распространяться только с помощью кровососущих членистоногих, выполняющих роль специфических переносчиков. Например, возбудители малярии передаются с помощью малярийного комара (самки), возбудители лейшманиозов – москитов и т.д. *Факультативно-трансмиссивные* болезни могут передаваться не только с помощью кровососущих переносчиков, но и другими путями (пероральный, контактный и т.д.). Так, возбудитель чумы может передаваться человеку от грызунов через укус блох, а также воздушно-капельным путем при контакте с больным человеком, при снятии шкур с больных животных.

На основании взаимоотношений, складывающихся между паразитом и хозяином, паразитарные заболевания делят на две большие группы: зоонозы и антропонозы. *Зоонозы* – это болезни, возбудители которых могут паразитировать как у животных, так и у человека (лейшманиозы, трипаносомозы, балантидиаз, таежный энцефалит, чума

и др.). *Антропонозы* – болезни, возбудители которых могут паразитировать только у человека (малярия, амелиа, трихомоноз, аскаридоз, энтеробиоз и др.).

## 19.7. УЧЕНИЕ О ПРИРОДНОЙ ОЧАГОВОСТИ ПАРАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Среди паразитарных заболеваний выделяют особую группу *природно-очаговых заболеваний* – инфекционных и инвазионных заболеваний, которые могут длительное время существовать на определенных территориях, независимо от человека. Учение о природной очаговости трансмиссивных болезней человека было разработано Е.Н.Павловским на примере кожного лейшманиоза (пендинская язва) и клещевого энцефалита. Он дал следующее определение природной очаговости: «Это явление, когда возбудитель, специфический его переносчик и животные – резервуары возбудителя в течение смены своих поколений неограниченно долгое время существуют в природных условиях, вне зависимости от человека как по ходу своей уже прошедшей эволюции, так и в настоящий ее период».

*Природный очаг болезни* – это участок территории со свойственным ему биоценозом, который включает: во-первых, организмы – возбудители болезни; во-вторых, организмы – носители возбудителей болезни, являющиеся донорами для кровососущих членистоногих; в-третьих, организмы – переносчики возбудителей от больного животного к здоровому (реципиенту).

*Возбудителями природно-очаговых трансмиссивных болезней* могут быть патогенные вирусы, бактерии, простейшие и гельминты. Под природным резервуаром возбудителя понимают животных (позвоночных или членистоногих), в организме которых возбудитель может длительно сохраняться и от него передаваться непосредственно (если это зараженное кровососущее членистоногое) или посредством переносчика (если это инвазированное позвоночное, в крови которого циркулирует возбудитель) здоровому организму.

*Переносчиками возбудителей природно-очаговых трансмиссивных заболеваний* могут быть клещи, комары, мухи, москиты, мошки, мокрецы, слепни, вши, блохи, которые обеспечивают циркуляцию возбудителя заболевания в очаге. Различают специфических (облигатных, истинных) и факультативных переносчиков. В организме специфического переносчика возбудитель проходит цикл своего развития, размножается. Переносчик становится способным

заражать хозяина-реципиента через сравнительно короткий срок. Например, москиты являются специфическими переносчиками для лейшманий, комары рода Анофелес – для малярийных плазмодиев, поцелуйные клопы – для возбудителя американского трипаномоза.

В организме факультативного переносчика возбудитель также может размножаться. Однако его количество в теле такого переносчика часто не достигает величины, достаточной для заражения хозяина-реципиента. Например, в роли факультативного переносчика вируса весенне-летнего энцефалита может быть клещ *Boophilus calcaratus*, тогда как специфическими переносчиками являются *Ixodes persulcatus*, *Ixodes ricinus*.

Природные очаги трансмиссивных заболеваний могут находиться как в дикой природе, так и в зоне активной деятельности человека (синантропные очаги). Формирование синантропных (греч. *syn* – вместе, *anthropos* – человек) очагов обусловлено тем, что некоторые виды млекопитающих и птиц (козы, овцы, собаки, мышевидные грызуны, воробьи, ласточки и др.) являются носителями возбудителей природно-очаговых болезней и обитают рядом с человеком. Из протозойных заболеваний природная очаговость установлена, кроме лейшманиозов, при токсоплазмозе, трипаномозах (американском и африканском). Среди гельминтозов к природно-очаговым инвазиям относятся описторхоз, парагонимоз, шистосомозы, дифиллоботриоз, альвеококкоз, филяриозы и др. Природно-очаговый характер установлен также и для многих вирусных и микробных заболеваний (весенне-летнего энцефалита, бешенства, клещевого возвратного тифа, чумы и др.).

Учение Е.Н. Павловского о природной очаговости заболеваний позволило разработать новые методы их профилактики. Оно нашло признание во всем мире и принято Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ).

## ГЛАВА XX. МЕДИЦИНСКАЯ ПРОТИСТОЛОГИЯ

### 20.1. ПРОТИСТЫ, ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

Медицинская протистология изучает биологию и экологию представителей царства *Monocytozoa*, являющихся возбудителями заболеваний человека, а также вопросы эпидемиологии, патогенеза, кли-

ники, диагностики, лечения и профилактики вызываемых ими болезней.

Протисты имеют микроскопические размеры, тело представлено одной клеткой, состоящей из наружной мембраны, цитоплазмы и ядра. По данным электронной микроскопии мембрана имеет трехслойное строение. Под ней нередко располагается тонкая оболочка, состоящая из фибрилл, которая вместе с плазматической мембраной образует пелликулу. Фибриллы способны сокращаться, благодаря чему клетка может менять форму, плавно передвигаться. Цитоплазма обычно разделяется на внешнюю прозрачную часть – эктоплазму, представляющую собой коллоидный гель, и внутреннюю – эндоплазму, являющуюся коллоидным золем. В эндоплазме находятся важнейшие органеллы клетки: эндоплазматическая сеть, митохондрии, пластинчатый комплекс. У некоторых видов имеются также сократительные вакуоли, регулирующие водно-солевой баланс.

Специальными органеллами передвижения являются жгутики и реснички, которые образуются за счет нитевидных выростов эктоплазмы. Каждый жгутик (ресничка) состоит из пучка фибрилл, окруженных клеточной мембраной. Периферические фибриллы, погружаясь в цитоплазму, образуют базальное зерно (блефаропласт). У ресничек он один, у жгутиков – два. В клетке простейшего обычно жгутиков немного (1-4), тогда как количество ресничек может достигать нескольких тысяч у одной особи.

Большинство протист имеют одно ядро, но встречаются и многоядерные формы. В кариоплазме может быть одно или несколько ядрышек или расположенное вместо них в центре ядра особое образование (эндосома). Во время митоза образуется митотическое веретено, ядрышки исчезают, а эндосома сохраняется. У большинства паразитических простейших в ядре имеется шесть или меньше хромосом.

Клетка протист в период активной жизнедеятельности называется *трофозоитом*. Питание трофозоида может осуществляться двумя путями. Во-первых, часть питательных веществ проникает через мембрану посредством диффузии или с помощью активного мембранного транспорта. Во-вторых, питание осуществляется фагоцитозом и пиноцитозом. Вокруг попавших в клетку питательных веществ образуются вакуоли. Энергия запасается в виде АТФ за счет гликолиза и окислительного фосфорилирования (цикл трикарбоновых кислот у одноклеточных, имеющих митохондрии).

Отдельные виды протист (амеба, лямблия, балантидий и др.) при попадании во внешнюю среду способны образовывать резистент-

ную форму – *цисту*, неподвижную форму жизненного цикла простейших, покрытую плотной оболочкой. В цисте все обменные процессы снижены, хотя в них могут происходить деление ядра и расходование запасных питательных веществ.

Протисты размножаются бесполым и половым путем. При бесполом размножении клетка делится митозом на две дочерние. У споровиков имеется множественное деление – *шизогония*, *спорогония*. Половой процесс наблюдается у споровиков (оогамная копуляция) и инфузорий (конъюгация).

У ряда протист наблюдается чередование бесполого и полового способов размножения. Особенно это характерно для паразитов, жизненный цикл которых проходит со сменой хозяев и образованием особых пропативных (лат. *proago* – распространяю) стадий. *Пропативная стадия* в одних случаях обеспечивает переживание во внешней среде (цисты дизентерийной амебы, лямблии, ооцисты токсоплазмы), в других – локализуется внутриклеточно и передается реципиенту при помощи переносчика (гаметоциты малярийных плазмодиев).

Для человека инвазионными стадиями являются цисты, ооцисты, спорозоиты одноклеточных, а патогенными – трофозоиты. В некоторых случаях инвазионная и патогенная стадии могут совпадать и представлены трофозоитом (например, у влагищной трихомонады).

Протисты разделяются на 7 типов: Саркомастигофоры, Лабиринтулы, Апикомплексы, Микроспоридии, Асцитоспоровые, Микроспоридии, Инфузории. Паразиты человека встречаются в трех типах: Саркомастигофора (классы Sarcodina и Zoomastigota), Апикомплекса (класс Sporozoa) и Инфузории (класс Ciliata).

## 20.2. ПАТОГЕННЫЕ САРКОВЫЕ ЧЕЛОВЕКА

Сарковые (Sarcodina) – наиболее просто организованный класс протист. Тело образовано цитоплазмой, ограниченной наружной мембраной. Обычно имеется одно ядро, но встречаются и многоядерные формы. Движение и фагоцитоз осуществляется с помощью псевдоподий, которые образуются в местах перехода эктоплазматического геля в золь. Размножаются бесполым путем (митоз). В неблагоприятных условиях образуют цисты. Класс включает около 10 тыс. видов. В организме человека могут паразитировать дизентерийная, а также непатогенные ротовая и кишечная амебы.

**ДИЗЕНТЕРИЙНАЯ АМЕБА (*Entamoeba histolytica*)** – возбудитель амебиаза, антропонозного заболевания человека, проявляю-



щийся у пациентов преимущественно язвенным поражением толстого отдела кишечника, а также развитием абсцессов в печени и в других органах.

**Морфология паразита.** В жизненном цикле паразита выделяют две стадии – вегетативную (трофозоит) и стадию покоя или цисту, которые могут в зависимости от условий существования переходить одна в другую. Трофозоит в организме человека может существовать в четырех формах: тканевая, большая вегетативная (forma magna), просветная (forma minuta) и предцистная (рис. 20.1а).

**Тканевая форма** – патогенная форма амебы размером 20-25 мкм. Паразитирует в слизистой оболочке толстого кишечника. Обнаруживается на гистологических срезах пораженных участков стенки кишечника. При распаде язв может встречаться в жидких фекалиях.

**Большая вегетативная форма** – патогенная форма амебы, размером 20-60 мкм., которая обнаруживается в свежевыделенных жидких фекалиях больных острым амебиазом. В ней часто содержатся эритроциты на разных стадиях переваривания. Поэтому ее часто называют пожирателем эритроцитов (гематофагом или эритрофагом).

**Просветная форма** обитает в просвете верхних отделов тонкого кишечника, размер 15-20 мкм. Обнаруживается в жидких свежевыделенных фекалиях у выздоравливающих больных и больных хроническим амебиазом.

**Предцистная форма** напоминает просветную, размер 12-20 мкм.

**Циста** неподвижна, покрыта оболочкой, прозрачна, округлой формы, размером 8-15 мкм. Для уточнения видовой принадлежности цисты окрашивают раствором Люголя, в результате чего выявляются 4 ядра кольцевидной формы.

**Цикл развития.** Человек заражается амебиазом перорально, проглатывая цисты паразита с пищевыми продуктами. Реже факторами передачи цист дизентерийной амебы могут быть предметы домашнего обихода (белье, посуда, игрушки, дверные ручки) и т.д. Распространению цист амёб способствуют синантропные мухи, реже тараканы, в кишечнике которых цисты сохраняют жизнеспособность 48-72 часа. В просвете толстой кишки циста сбрасывает оболочку, и паразит делится на восемь мелких клеток, превращающихся в мелкие вегетативные формы (рис. 20.1.б). Они могут вновь инцистироваться и выходить наружу. При ухудшении условий существования хозяина, мелкие вегетативные формы превращаются в крупные, внедряются в слизистую кишечной стенки и вызывают образование язв. Погружаясь глубже, они превращаются в тканевые формы, которые

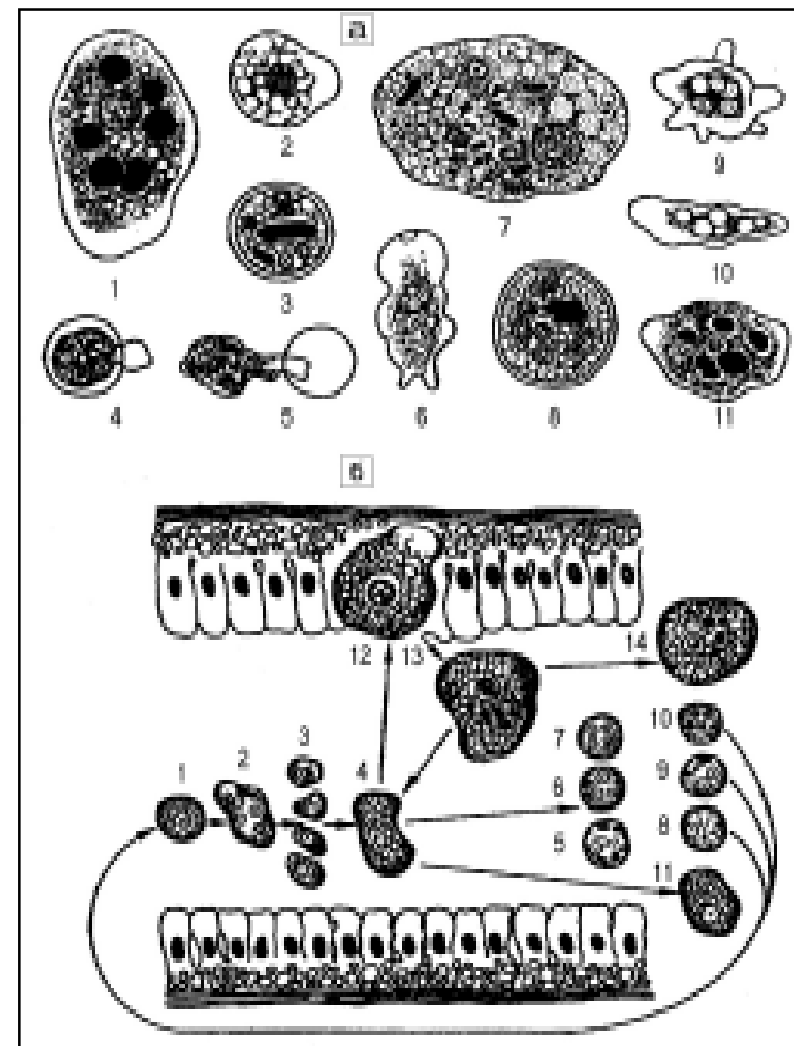


Рис 20.1. Паразитические амебы человека и жизненный цикл развития дизентерийной амебы:

а: 1-6 - *Entamoeba histolytica* (1 - крупная вегетативная форма с заглоченными эритроцитами; 2 - мелкая вегетативная форма; 3 - циста; 4-6 - выход из цисты); 7 - *Entamoeba coli* (вегетативная форма); 8 - ее циста; 9-11 - *Entamoeba gingivalis*; б: 1-2 - циста, попавшая в пищеварительный канал; 3 - метацистические амебы; 4 - forma minuta; 5-10 - цисты, выделяющиеся с фекалиями; 11 - forma magna; 13-14 - крупная вегетативная форма, выпадающая в просвет кишок (по Е.Н. Павловскому).

могут попадать в кровь и разноситься по всему организму, вызывая образование абсцессов в печени, легких и других органах. У больного в фекалиях обнаруживаются как трофозоиты, так и цисты.

**Патогенное действие, клиника.** Различают инвазивный амебиаз и бессимптомное носительство. По клиническому течению различают кишечный амебиаз (амебная дизентерия) и внекишечный амебиаз. В 90% случаев заражение *E. histolytica* сопровождается бессимптомным носительством. При остром кишечном амебиазе продолжительность инкубационного периода составляет от нескольких дней до нескольких месяцев. Стул становится жидким, до 15 раз в сутки. Развивается молниеносный амебный колит, который заканчивается летальным исходом в результате перфораций стенки кишки и развития перитонита. С течением времени болезнь переходит в хроническую стадию, которая без специфического лечения может длиться до 10 и более лет.

Внекишечный амебиаз проявляется развитием амебных абсцессов, которые могут формироваться практически в любом органе. Абсцесс содержит полужидкую массу, состоящую из распавшихся тканей, лимфоцитов, эритроцитов и элементов соединительной ткани.

При кишечном амебиазе могут развиваться перфорация стенки кишки, амебный аппендицит, кишечная непроходимость (в результате рубцевания язв), выпадение прямой кишки, кишечные кровотечения.

**Эпидемиология.** Источником инвазии служит человек, выделяющий зрелые цисты амев. Как правило, это здоровые носители просветных форм амев. Цисты сохраняют жизнеспособность при действии дезинфектантов (хлор, озон) в концентрациях, обычно применяемых на водоочистных станциях. Поэтому распространение цист может происходить через питьевую воду. Механизм передачи амев – фекально-оральный. Пути передачи – водный, алиментарный и контактно-бытовой. Случаи амебиаза регистрируются повсеместно, однако чаще в тропической и субтропической зонах.

**Методы диагностики заболевания.** Диагноз амебиаз может считаться установленным только при обнаружении в испражнениях больного тканевых форм дизентерийной амевы и/или гематофагов. Необходимо отличать дизентерийных амев от других амев, обитающих в кишечнике человека. Применяют серологические методы исследования на основе иммуноферментного анализа – ИФА и непрямой реакции иммунофлюоресценции – НРИФ.

**Профилактика.** Мероприятия по предупреждению заражения человека цистами дизентерийной амевы направлены на соблюдение правил личной гигиены (обмывание кипяченой водой овощей, фрук-

тов; мытье рук перед едой, после посещения туалета; употребление для питья кипяченой воды; защита пищевых продуктов от мух, тараканов). Общественная профилактика направлена на выявление и лечение больных и цистоносителей, уничтожение мух, предупреждение загрязнения почвы и воды фекалиями больных амебиазом.

**РОТОВАЯ АМЕБА (*Entamoeba gingivalis*).** Космополитичный паразит полости рта человека. Встречается у 20% обследованных здоровых людей. У больных, находящихся на лечении в клинике челюстно-лицевой патологии, обнаруживается очень часто в стадии трофозоита.

Трофозоит размером 10-30 мкм окружен тонкой плазматической мембраной. Эктоплазма однородная, прозрачная, во время передвижения паразита образует псевдоподии. Эндоплазма слегка зернистая, содержит в вакуолях заглоченные лейкоциты, бактерии. Ядро размером 2-4 мкм с ядрышком, лежащим центрально. Передача трофозоитов происходит от человека к человеку при поцелуе. Трофозоит находится на деснах, между зубами (рис. 21.1.а – 9-11).

Болезнетворное действие ротовой амевы не установлено, однако она чаще наблюдается у больных с воспалительными процессами ротовой полости.

Диагностика производится в нативных препаратах путем размешивания зубного налета в 0,9% растворе хлорида натрия с добавлением 0,1% раствора сафронина и последующего микроскопирования в фазово-контрастном микроскопе.

Для профилактики паразитирования ротовой амевы рекомендуется ежедневный уход за полостью рта.

Лечение не разработано.

### 21.3. ПАТОГЕННЫЕ ЖГУТИКОВЫЕ ЧЕЛОВЕКА

**Жгутиковые (*Zoomastigota*)** имеют тело постоянной формы, в переднем конце которого находится ядро с центрально расположенной кариосомой. Они передвигаются с помощью бичевидных жгутиков, отходящих от специальных образований (кинетосом), локализованных в эктоплазме. Всех жгутиковых делят на имеющих (трипаносомы, лейшмании) и не имеющих (лямблии, трихомонады) кинетопласт – специальную сложную органеллу, образующуюся из модифицированной митохондрии. Жгутиковые, не имеющие кинетопласта, в жизненном цикле образуют вегетативную форму и цисту (лямблии) или только вегетативную форму (трихомонады) (рис. 20.2). Питание жгутиковых происходит через специальное углубление (цистом) или всей поверхностью тела (через микропоры). Размножение жгутиковых

происходит за счет продольного бинарного деления, начинающегося от переднего конца тела. Класс включает около 8 тыс. видов, многие из которых являются паразитами человека.

**ТРИХОМОНАДА УРОГЕНИТАЛЬНАЯ (*Trichomonas vaginalis*)** – возбудитель мочеполового трихомоноза, паразитирует только в организме человека, поражающий у женщин уретру, вагину и другие отделы половой системы, а у мужчин – уретру, предстательную железу и придатки яичек.

**Морфология паразита.** Форма тела овальная или веретеновидная, размеры тела 4-32 x 2-14 мкм. Ядро овальное, находится у переднего расширенного конца тела (рис. 20.2.в). Спереди от ядра отходят 4 свободных жгутика и ундулирующая мембрана. Тело пронизано опорным стержнем (аксостиль), состоящим из микротрубочек и заканчивающимся заостренным концом на заднем конце тела. Питается осмотически растворенными в вагинальном секрете веществами, иногда может заглатывать бактерии, эритроциты. Размножается делением надвое, иногда сразу на четыре дочерние особи. Паразит существует только в вегетативной форме (трофозоит). Встречается повсеместно.

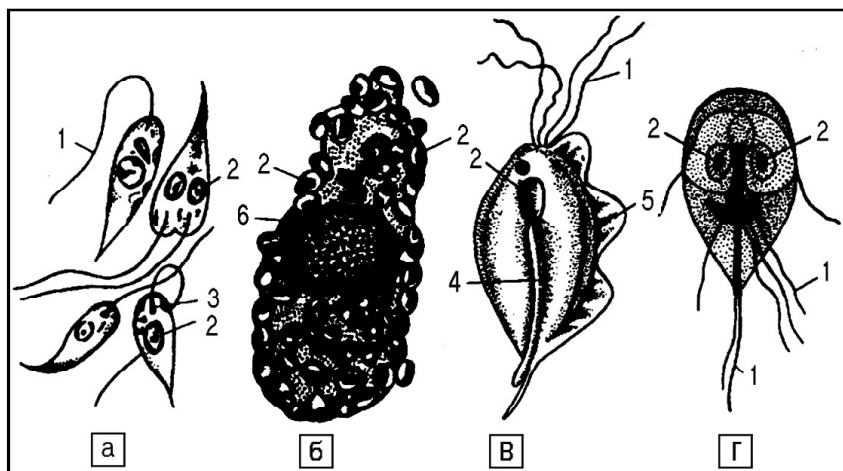


Рис. 20.2. Жгутиковые - паразиты человека:

а - лейшмания (промастигота); б - лейшмания (амастигота) в тканевой клетке; в - трихомонада (вегетативная форма); 1 - жгутик; 2 - ядро; 3 - кинетопласт; 4 - аксостиль; 5 - ундулирующая мембрана; 6 - ядро тканевой клетки, пораженной тканевыми формами лейшманий (по Е.Н. Павловскому).

**Цикл развития.** Трихомонада обитает у женщин во влагалище и шейке матки, у мужчин – в мочеиспускательном канале, мочевом пузыре, предстательной железе. Зараженность женщин составляет 20-40 %, мужчин – 15 %. Трихомонада, тесно контактируя с эпителием мочеполовой системы, вызывает возникновение мелких воспалительных очагов под эпителиальным слоем, а также слущивание поверхностных клеток слизистой оболочки. Заболевание у мужчин и у женщин протекает несколько лет.

**Патогенное действие, клиника.** Инкубационный период урогенитального трихомоноза 7-10 дней, но иногда варьирует от 3 - 4 дней до 1 месяца и более. Различают острое и хроническое течение болезни и трихомонадоносительство. Острое течение заболевания характеризуется развитием гиперемии покровов влагалища, появлением пенистых выделений серо-желтого цвета с примесью крови, зуда и жжения в области наружных половых органов, болезненности во время полового акта. При манифестной форме инвазии у мужчин трихомонады вызывают персистирующий или рецидивирующий трихомонадный уретрит. Важное значение имеет способность *T. vaginalis* фагоцитировать гонококки, хламидии, вследствие чего затрудняется лечение и возникает возможность развития рецидивов гонореи. Заражение трихомонадами отмечается с наступлением половой зрелости человека. Среди обследованных лиц частота обнаружения паразитов составляет от 0,5 до 80 %. Передача трихомоноза происходит только половым путем.

**Эпидемиология.** Источник инвазии – больной человек. Единственный путь передачи возбудителя – половой. По данным ВОЗ в мире ежегодно регистрируется более 333 млн. новых случаев заболеваний. Распространенность заболевания среди женщин достигает 30-50%. Уровень заболеваемости мужчин колеблется от 6 до 10%, а у больных гонореей – до 19%, при бесплодии – от 4 до 10%.

**Методы диагностики заболевания.** Диагностика основывается на обнаружении трихомонад в мазках из влагалища, мочеиспускательного канала и шейки матки. Проводится исследование нативного и окрашенного препаратов, а также посев материала на питательную среду.

**Профилактика** основывается на выявлении и лечении больных трихомонозом, проведении санитарно-просветительной и воспитательной работы среди населения. Индивидуальная профилактика заключается в использовании презервативов. Для специфической профилактики трихомоноза у женщин применяют вакцину солкотриховак.

**ЛЯМБЛИЯ (*Lamblia intestinalis*)** – возбудитель лямблиоза человека. Обитает в просвете тонкой кишки. Протозооз, протекающий как в виде латентного паразитоносительства, так и в манифестных формах с преимущественным поражением тонкого кишечника.

**Морфология паразита.** В жизненном цикле проходит две стадии: вегетативную (трофозоит) и цисту. Трофозоит имеет грушевидную форму с заостренным задним концом, длиной 10-25 мкм и шириной 8-12 мкм при толщине 3 мкм (рис. 20.2.г). Паразит двухъядерный, обладает двумя присасывательными дисками, расположенными на передней части вентральной поверхности, и четырьмя парами симметрично расположенных жгутиков. Дисками паразит прикрепляется к клеткам эпителия ворсинок и крипт двенадцатиперстной и тонкой кишок. Трофозоиты не проникают в эпителиальные клетки, однако присасывательные диски образуют углубления на микроворсинчатой поверхности клеток. Паразиты размножаются бинарным делением. Цисты овальной формы размером 8-12 x 7-10 мкм. В зрелой цисте обнаруживается 4 ядра. Образование цист происходит в дистальном отделе тонкой кишки и в ободочной кишке. Цисты устойчивы во внешней среде в течение нескольких недель.

**Цикл развития.** Способ заражения – пероральный. Заглатывание цист возможно при употреблении в пищу немытых овощей, фруктов, воды, взятой из случайных источников. При заглатывании в организме человека происходит экцистирование паразита в двенадцатиперстной кишке, где из каждой цисты образуется два дочерних трофозоида.

Основным источником инвазии является человек, зараженный лямблиями. Механизм передачи возбудителя – фекально-оральный. Цисты передаются водным путем, где паразиты остаются жизнеспособными до 3 месяцев при температуре воды 4-20° С. Контактный бытовой путь характерен для детских дошкольных учреждений. Пищевой путь менее значим. Наиболее часто заражаются лямблиями дети в возрасте до 9 лет. Мальчики заражаются в 2-3 раза чаще, чем девочки.

Лямблии могут встречаться у здоровых людей (бессимптомное носительство), но нередко вызывают воспалительные процессы в тонкой кишке. Большое количество лямблий, покрывающих обширные поверхности кишечной стенки, нарушает процессы всасывания и пристеночного пищеварения.

**Патогенное действие, клиника.** Воздействие на организм хозяина многообразно. Нарушается всасывание питательных веществ. Нарушение активности ферментов (инвертазы, лактазы) приводит к усилению бродильных процессов. Клинически выраженная инвазия

проявляется симптомами поражения желудочно-кишечного тракта. Больных беспокоит тошнота, отрыжка при приеме пищи, изжога, снижение аппетита, схваткообразные боли в животе.

**Эпидемиология.** Лямблиоз распространен повсеместно, и во многих странах он относится к числу наиболее частых кишечных паразитозов человека. Средняя зараженность ими достигает 10%. Дети в детских коллективах заражены до 40-50%.

**Методы диагностики заболевания.** Лабораторная диагностика проводится путем микроскопии дуоденального содержимого, где выявляются только трофозоиты, и свежих фекалий, в мазке которых можно обнаружить цисты и трофозоиты (в жидком стуле). Вегетативные формы лямблий можно обнаружить в жидком кале при поносах. Для обнаружения цист исследуют мазки, приготовленные из кашицеобразного кала, которые окрашивают раствором Люголя.

**Профилактика** строится на строгом соблюдении правил личной гигиены, уничтожении механических переносчиков (мух, тараканов), особенно в детских учреждениях. Общественная профилактика направлена на предотвращение фекального загрязнения внешней среды, воды, пищевых продуктов, а также проведение санитарно-профилактических мероприятий.

## 20.4. ПАТОГЕННЫЕ СПОРОВИКИ ЧЕЛОВЕКА

К классу **Sporozoa** относятся исключительно внутриклеточные паразитические одноклеточные, жизненный цикл которых включает два вида бесполого размножения (шизогония и спорогония) и половой процесс. Основными паразитами человека из класса Споровики являются представители родов *Plasmodium*, *Toxoplasma*, и др.

**Возбудители малярии человека** относятся к роду *Plasmodium*. Известно четыре вида: *P. malariae* (Laveran, 1881) – возбудитель четырехдневной малярии; *P. vivax* (Grassi et Feletti, 1890) – возбудитель трехдневной малярии; *P. ovale* (Stephens, 1922) – возбудитель малярии типа трехдневной; *P. falciparum* (Welch, 1897) – возбудитель тропической малярии (рис. 20.3). Человек является для малярийных плазмодиев промежуточным хозяином, а малярийный комар – окончательным. Все четыре возбудителя имеют сходные жизненные циклы (рис. 20.4). В организме человека наблюдается бесполое размножение в клетках печени (экзоэритроцитарная или тканевая шизогония), затем в крови человека эритроцитарная шизогония и образование гаметоцитов (незрелых гамет). В организме малярийного комара происходит гаметогония и спорогония.

Экзоэритроцитарная шизогония начинается с момента впрыскивания спорозоитов в капилляры крови малярийным комаром, которые спустя час проникают в гепатоциты, округляются и превращаются в тканевые трофозоиты. Последние получают название тканевых шизонтов, которые подвергаются множественному делению и превращаются в тканевые мерозоиты. У *P. falciparum* из одного шизонта может образовываться свыше 30 тыс., а у трех остальных видов – до 15 тыс. мерозоитов. Продолжительность первичного экзоэритроцитарного цикла составляет у *P. vivax* – 8 дней, у *P. falciparum* – 5-6 дней, у *P. malariae* – 13-16 дней и у *P. ovale* – 9 дней. Тканевые мерозоиты попадают в кровь, где начинается цикл развития паразита в эритроцитах.

Параэритроцитарная шизогония. Вследствии политипичности спорозоитов *P. vivax* и *P. ovale* часть из них осуществляет экзоэритроцитарную шизогонию спустя 8 - 13 месяцев после инокуляции, обеспечивая развитие болезни после продолжительной инкубации или возникновения истинных или отдаленных рецидивов болезни.

Эритроцитарная шизогония. Поступившие в кровь тканевые ме-

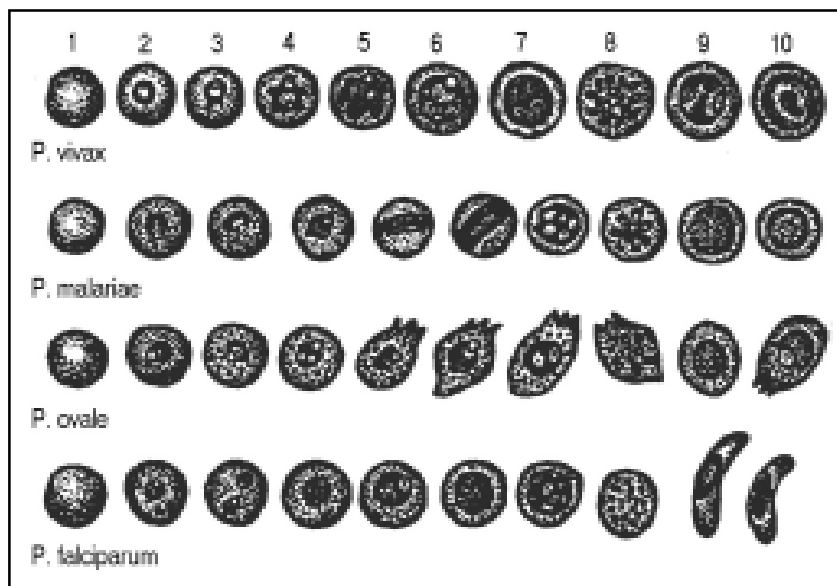


Рис. 20.3. Возбудители малярии человека:

1 - эритроцит; 2 - стадия раннего трофозонта; 3-4 - стадии позднего трофозонта; 5-6 - стадии раннего шизонта; 7 - стадия позднего шизонта; 8 - меруляция; 9 - женский гамонт; 10 - мужской гамонт (по Н.А. Деминой).

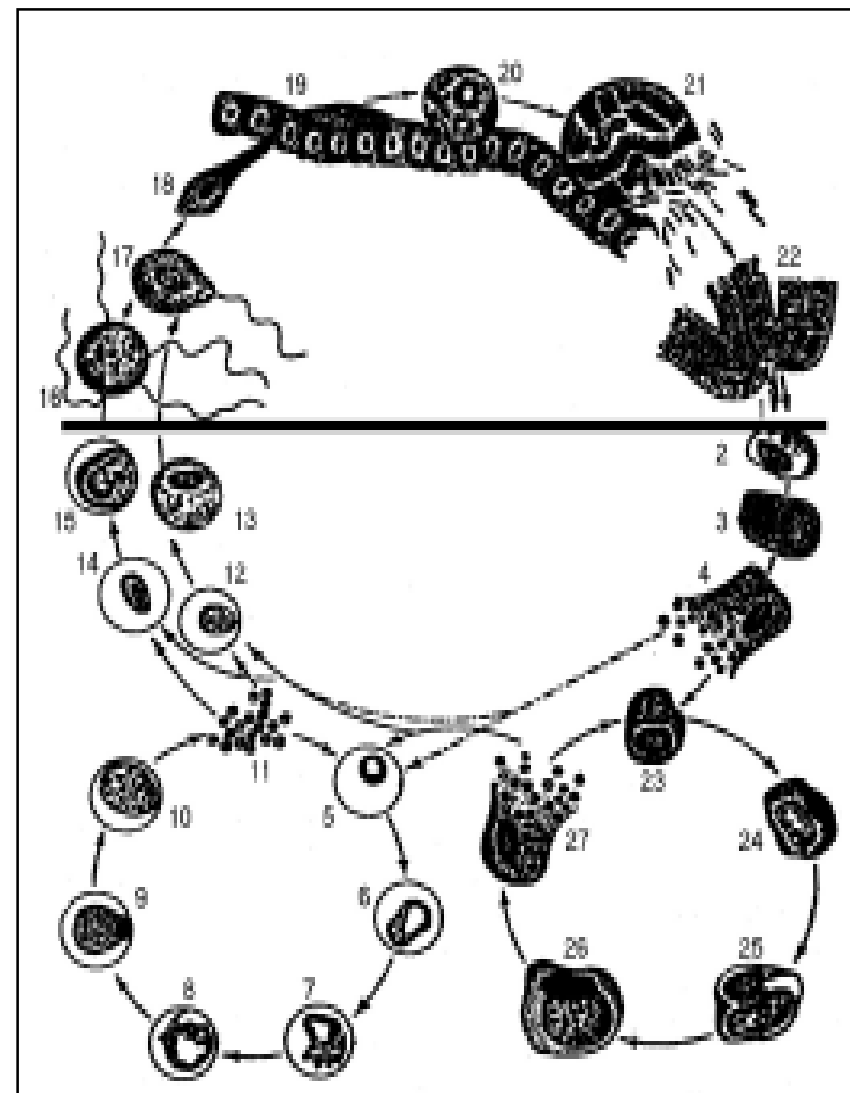


Рис. 20.4. Цикл развития малярийного плазмодия:

1 - спорозоид; 2,3,4 - тканевая шизогония; 5 - внедрение мерозонта в эритроцит; 6-10 - эритроцитарная шизогония; 11 - выход мерозонта в плазму крови; 12-15 - образование гамонтов; 16 - образование мужских гамонтов; 17 - слияние мужского и женского гамонтов; 18 - оокинета; 19-20 - рост ооцисты; 21 - занос спорозоитов в слюнные железы комара; 22-27 - параэритроцитарная шизогония (по Ш.Д. Мошковскому).

розоиты взаимодействуют с антигенами мембраны эритроцитов (гликофорины у *P. falciparum*, с антигенами системы Daffi у *P. vivax*). Мерозоит, внедрившийся в эритроцит, получает название эритроцитарного трофозоида, который дифференцируется на 4 стадии:

- стадия раннего трофозоида; через 2-3 часа после внедрения мерозоида в эритроцит в паразите нередко появляется вакуоль, отодвигающая цитоплазму и ядро на периферию, вследствие чего эту стадию нередко называют стадией кольца;

- стадия позднего трофозоида; паразит увеличивается в размерах, ядро становится крупным, в цитоплазме появляются амебовидные выросты, в цитоплазме эритроцита появляется зернистость;

- стадия раннего шизонта; паразит увеличивается в размерах, в его цитоплазме появляются глыбки бурого пигмента, вакуоль исчезает, ядро начинает делиться на несколько частей; хроматин имеет неправильную форму;

- стадия позднего шизонта; заканчивается деление ядра и цитоплазмы на части; образуются дочерние клетки – мерозоиты, достигающие до 1,5 мкм в диаметре, между ними собираются в кучку глыбки пигмента.

После завершения образования поздних шизонтов происходит разрушение пораженных эритроцитов и выход эритроцитарных мерозоитов в плазму крови. Клинически это проявляется приступом малярийной лихорадки, которая повторяется через 48 часов у *P. vivax* (называется *terciana*), *P. ovale* (типа *terciana*) и *P. falciparum* (*tropica*) и через 72 часа у *P. malaria* (*quartana*). Образовавшиеся эритроцитарные мерозоиты во время приступа инвазируют новые эритроциты, и цикл эритроцитарной шизогонии повторяется. Через несколько дней после начала эритроцитарной шизогонии часть мерозоитов трансформируется в мужские и женские гамонты. С этого момента человек, больной малярией, становится источником инвазии и опасен для окружающих. Зрелый мужской гамонт характеризуется бледно-голубой окраской цитоплазмы, крупным диффузно окрашенным ядром. У женских гамонтов цитоплазма темно-синяя, ядро компактное и интенсивно окрашенное. Гамонты содержат большое количество пигмента. У плазмодиев гамонты созревают за 3 дня. Исключение составляет *P. falciparum*, у которого созревание гамонтов происходит за 9 дней. Гамонты *P. falciparum* имеют серповидную форму и могут сохраняться в кровяном русле человека до 3 недель, гамонты других плазмодиев исчезают быстрее.

*Гаметогония* происходит в желудке комара, когда при сосании кро-

ви у больного малярией заглатываются гамонты. Через 15 минут после заглатывания в желудке окончательного хозяина мужской гамонт теряет эритроцитарную оболочку и образует по периферии клетки 6-8 подвижных, похожих на жгутики гамет. Этот процесс получил название эксфлигелляции. Женские гамонты, сбросив эритроцитарную оболочку, представляют зрелые женские гаметы. После слияния мужской и женской гамет образуется зигота. Она приобретает продолговатую форму, становится подвижной и получает название оокинеты. Последняя проникает через эпителиальные клетки желудочной стенки комара и располагается под базальной мембраной. Оокинета теряет подвижность, вокруг нее образуется защитная стенка. Она получает название ооцисты, которая подвергается первому делению путем мейоза.

*Спорогония* начинается со второго деления ооцисты, которое происходит бесполом путем. Ядро и цитоплазма множественно делятся, образуя до 10000 дочерних клеток (спорозоитов). Ооциста увеличивается в размерах до 50 мкм. Стенка ее разрывается и спорозоиты по гемолимфе достигают слюнных желез, проникают через железистые клетки в слюнный проток. С этого момента комар при укусе может заразить человека. Продолжительность спорогонии зависит от температуры окружающей среды и вида возбудителя.

Распространение малярийных плазмодиев на Земле носит мозаичный характер. Наиболее значителен ареал *P. vivax*. Он охватывает территории от 63° с.ш. до 40° ю.ш. Границы распространения *P. malaria* и *P. falciparum* примерно совпадают (от 45-50° с.ш. до 20° ю.ш.). Возбудитель тропической лихорадки служит причиной большей половины всех случаев заболевания малярией в мире и около 98% всех смертных случаев в результате малярии. Возбудитель четырехдневной лихорадки распространен преимущественно в Африке. Встречается, в основном, в странах Западной и Центральной Африки и на островах Океании (Новая Гвинея, Филиппины, Таиланд и др.).

Малярия (итал. *malaria* – дурной, испорченный воздух) – тяжелое заболевание, характеризующееся периодическими приступами, связанными с ознобом и повышением температуры. Выход мерозоитов из эритроцитов сопровождается выбросом в плазму крови токсических продуктов жизнедеятельности, что и приводит к резкому повышению температуры, ознобу, слабости и головным болям. Приступ может продолжаться от 6 до 12 час. При трехдневной, тропической и овале-малярии промежутки между приступами составляют 48 часов, а при четырехдневной – 72 часа. Число приступов может достигать 10-15, после чего они прекращаются из-за формирования специфического иммунитета, но паразиты в крови сохраняются. Человек ста-

новится паразитоносителем и представляет опасность для окружающих как источник заражения.

Способ заражения человека любым видом малярийных плазмодиев трансмиссивный путем укуса самки малярийного комара. Наряду с ним возможны парентеральный (при гемотрансфузиях или через загрязненные кровью больных малярией шприцы) и трансплацентарный.

Лабораторная диагностика основывается на исследовании крови больного (капиллярной из пальца, венозной) в тонких мазках и толстых каплях, окрашенных по Романовскому-Гимза. При исследовании мазков обращают внимание на морфологию паразитов и эритроцитов, пораженных плазмодиями. Серодиагностика малярии включает реакцию непрямой иммунофлуоресценции, реакцию непрямой гемагглютинации и др.

Индивидуальная профилактика включает химиопрофилактику (или супрессивную терапию), а также защиту от нападения комаров. Для химиопрофилактики применяют различные плазмодийные препараты (хлорохин, фансидар, метакельфин, дарахлор и др.). Для защиты от комаров применяют репелленты, содержащие диметил- и дибутилфталат, а также засетчивание противомоскитными сетками окон, дверных проемов в помещениях, использование сетчатых полов. Общественная профилактика малярии включает комплекс мероприятий, направленных на борьбу с возбудителями и на уничтожение переносчиков.

**ТОКСОПЛАЗМА (*Toxoplasma gondii*)** – облигатный внутриклеточный паразит, возбудитель токсоплазмоза животных и человека, протозойного зооноза. Паразит развивается со сменой хозяев (рис. 20.5). Окончательными хозяевами являются домашние кошки и некоторые дикие животные из семейства кошачьих (рысь, тигр, лев и др.). Промежуточными хозяевами являются домовые и полевые мыши и крысы, овцы, свиньи, кролики, крупный рогатый скот, некоторые виды птиц, а также человек.

**Морфология паразита.** *T. gondii* – облигатный внутриклеточный паразит, существует в трех формах: трофозоит, мерозоит и ооциста.

*Трофозоиты* имеют размеры 4-7 x 2-4 мкм, напоминают по форме полумесяц с закругленным задним концом, образуются в результате размножения спорозоитов в эпителиальных клетках окончательных и промежуточных хозяев. *Мерозоиты* имеют удлинённую форму размером 5-8 x 1-2 мкм, их ядра значительно смещены к заднему концу тела, находятся внутри клеток. *Ооцисты* имеют округло-овальную форму, размер 9-11 x 10-14 мкм. В каждой зрелой ооцисте содержится 2 спорозисты. Ооцисты образуются в результате полового

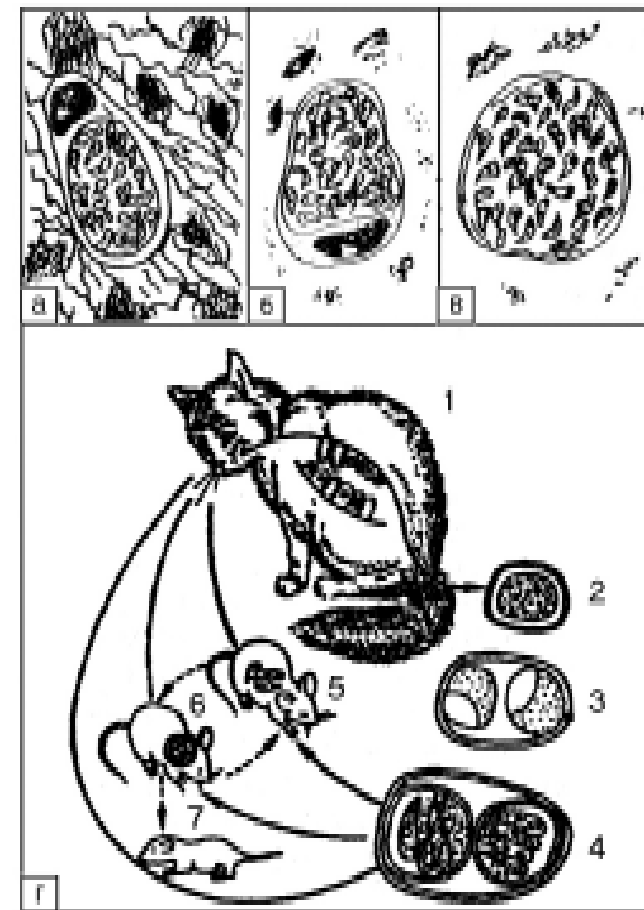


Рис. 20.5. Токсоплазма и ее жизненный цикл:

тканевые цисты в мышечном волокне (а), в макрофаге (б), в мазке из головного мозга (в) (по А.Я. Лысенко, М.В. Лавдовская, 1992); жизненный цикл (г) развития токсоплазмы (1 - развитие паразита в кишечнике кошки; 2-4 - ооцисты; 5 - пролиферативные стадии в организме мыши; 7 - новорожденный мышенок, зараженный токсоплазмой трансплацентарно) (по Д.К. Френкелю.).

процесса, происходящего в эпителиальных клетках кишечника окончательных хозяев (семейство кошачьих).

**Цикл развития** токсоплазм включает стадии шизогонии, гаметогонии и спорогонии. Шизогония происходит в организме как промежуточных, так и окончательных хозяев.

В результате накопления паразитов клетка разрушается и освободившиеся при этом трофозоиты внедряются в соседние клетки, а также гематогенно и лимфогенно разносятся по различным органам. В дальнейшем они полностью исчезают из крови, проникая внутрь клеток, где трофозоиты трансформируются в мерозоиты и в дальнейшем в псевдоцисты.

В организм окончательного хозяина токсоплазмы попадают при поедании тканей промежуточного хозяина, содержащих псевдоцисты токсоплазм (тканевые цисты), или в результате случайного заглатывания ооцист из внешней среды. В кишечнике оболочка цист разрушается и мерозоиты внедряются в клетки эпителия, где размножаются шизогонией. В результате образуются мерозоиты.

Часть мерозоитов, внедряясь в энтероциты, дает начало мужским и женским половым клеткам (гамонтам), которые после их трансформации выходят из энтероцитов в просвет кишки. Мужские гамонты многократно делятся, образуя микрогаметы. Из женских гамонтов формируются макрогаметы. В результате слияния микро- и макрогаметы образуется незрелая ооциста, которая с фекалиями попадает во внешнюю среду.

Спорогония (созревание ооцист) продолжается от 2 дней до 3 недель и происходит во внешней среде при достаточной влажности и температуре от 4 до 37°C. В ооцисте формируются две спорозисты, в каждой из которых образуется по 4 спорозонта. Зрелые ооцисты высокоустойчивы к действию неблагоприятных факторов и могут сохранять жизнеспособность во внешней среде до 1,5 лет.

**Патогенное действие, клиника.** Токсоплазмы, находясь в эпителиальных клетках тонкого кишечника, вызывают их гибель. Они способны попадать в головной мозг, поперечнополосатую мускулатуру, печень и т.д. и вызвать развитие местных воспалительных реакций, а также формирование специфических гранулем. Заболевание протекает бессимптомно или с неспецифическими симптомами интоксикации (повышение температуры тела до 37,5°C, слабость, головная боль, снижение аппетита).

При врожденном токсоплазмозе особенности течения зависят от времени заражения матери во время беременности. При заражении в первом триместре беременности происходит гибель плода, во втором или третьем – формируются тяжелые поражения ЦНС, органов зрения, водянка, уродства плода.

У лиц с нарушениями иммунитета (ВИЧ-инфекция, длительный прием иммунодепрессантов и др.) токсоплазмоз приобретает злокачественное течение. В результате постоянно нарастающей паразите-

мии может развиваться специфический "паразитарный сепсис" или некротический менингоэнцефалит, нередко с летальным исходом.

**Эпидемиология.** Источником инвазии служат как промежуточные, так и окончательные хозяева токсоплазм. Ооцисты выделяются окончательными хозяевами на протяжении 1-3 недель и могут сохраняться в почве живыми до 1,5 лет, способны перезимовывать, переносить оттаивание и замораживание. Кошки заражаются при поедании мышей и крыс, мясо которых содержит цисты токсоплазм.

Для человека пероральный путь заражения является основным. Ведущие факторы передачи: мясные продукты, свежие фрукты и овощи, непастеризованное молоко и молочные продукты и др. Дети младшего возраста легко инфицируются при контакте с кошками. Женщины достаточно часто инфицируются при опробовании мясного фарша. Возможно заражение при трансплантации органов от инфицированного донора неинфицированному реципиенту. Трансплациентарное поражение плода может наступить при заражении матери во время беременности. При повторных беременностях трансплациентарной передачи возбудителей не наблюдается. Токсоплазмоз встречается повсеместно. Уровень инвазированности населения в различных странах варьирует от 5-10 до 50-80%.

**Методы диагностики заболевания.** На основании результатов серологических исследований (ИФА) можно определить факт заражения данного пациента токсоплазмами (наличие специфических IgG). При обнаружении IgM, превышающих порог чувствительности реакции в два и более раз, можно констатировать у больного наличие острой стадии как для приобретенного, так и врожденного токсоплазмоза. Для диагностики токсоплазмоза у больных СПИДом широко используют прямые методы выявления возбудителя (микроскопия крови, ликвора, биопсийного материала лимфатических узлов, тканей головного мозга, а также бронхоальвеолярной жидкости).

**Профилактика.** С целью профилактики врожденного токсоплазмоза всем женщинам, планирующим беременность, следует проводить обследование с определением в крови специфических антител (IgM и IgG) к токсоплазмам. При отрицательных результатах необходимо в течение всего периода беременности соблюдать следующие правила: избегать любого контакта с животными семейства кошачьих; тщательно мыть руки после контакта с землей и сырым мясом; не употреблять сырые или полусырые мясные блюда, а также не проводить дегустацию мясного фарша; тщательно мыть овощи, фрукты и огородную зелень, обдавать их кипятком; каждые три месяца проводить серологическое обследование на токсоплазмоз.



Определенное значение имеет уничтожение грызунов, мух и тараканов, которые могут являться механическими переносчиками ооцист. Особого внимания заслуживает санитарно-просветительная работа.

### 21.5. ПАТОГЕННЫЕ ИНФУЗОРИИ ЧЕЛОВЕКА

Инфузории являются как свободноживущими протистами, так и паразитами кишечника ряда беспозвоночных и позвоночных. Поверхность их тела покрыта рядами ресничек, обеспечивающих спиральное движение вперед. Пища заглатывается через цитостом, расположенный на переднем конце клетки. Продукты распада удаляются через цитопрокт (анальную пору). В цитоплазме клетки имеются несколько сократительных вакуолей и два ядра: большое (вегетативное) и малое (генеративное). Размножение осуществляется или путем деления, или половым путем (конъюгация). В жизненном цикле проходят стадию трофозои́та и цисты.

**БАЛАНТИДИЙ** (*Balantidium coli*) – единственный вид инфузорий, паразитирующий у человека; возбудитель балантидиаза – зооноза человека и животных (свиньи, крысы). Балантидиаз – зоонозная болезнь, характеризующаяся общей интоксикацией, язвенными поражениями толстой кишки, изнурительным поносом и истощением.

**Морфология паразита, цикл развития.** Трофозоит овальной формы, достигает в длину 70-150 мкм и в ширину 40-50 мкм (рис. 20.6). Макронуклеус имеет бобовидную форму, тесно связан с микронуклеусом сферической формы. Трофозоиты обычно обитают, прикрепляясь к слизистой оболочке толстой кишки. Размножаются поперечным делением. Питаются бактериями, оформленными пищевыми частицами, а также могут поглощать эритроциты, лейкоциты. Цисты образуются в просвете кишечника, имеют овальную или округлую форму диаметром 45-65 мкм. Во внешней среде цисты устойчивы. В организме нового хозяина попавшая циста освобождается от оболочки в тонкой кишке, после чего попадает в ободочную кишку (рис. 20.7).

Балантидии способны вырабатывать фермент гиалуронидазу, благодаря чему они внедряются в неповрежденную стенку кишки, вызывая образование язв с гнойным и кровянистым отделением. Для заболевания характерны длительные поносы с кровью и гноем, а иногда и перфорация кишечной стенки с перитонитом. Балантидии могут попадать в кровеносное русло и оседать в печени, лёгких и других органах, вызывая там образование абсцессов.

Балантидии обитают в толстом отделе кишечника человека, свиньи,

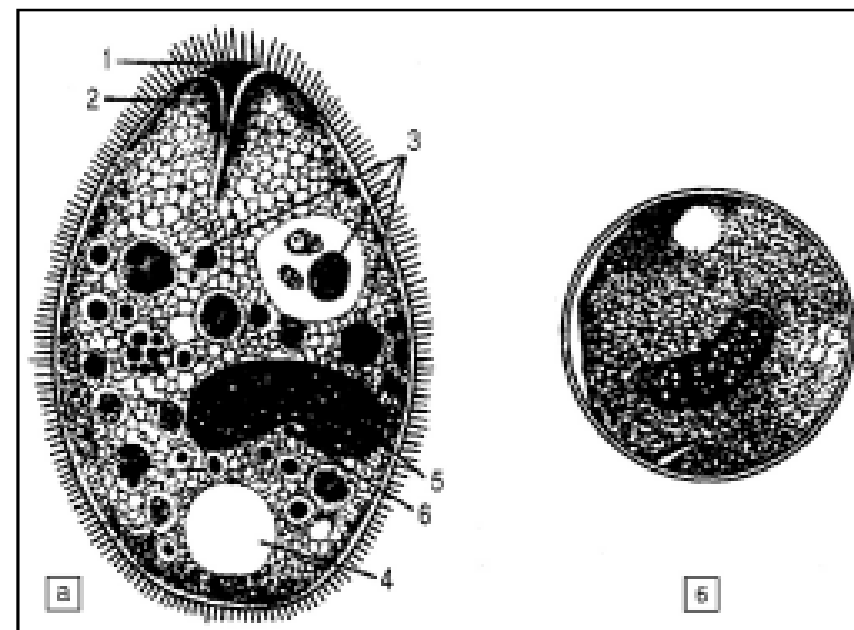


Рис.20.6. Вегетативная форма (а) и циста (б) *Balantidium coli*:  
1 - цитостом; 2 - цитофаринкс; 3 - пищеварительная вакуоль; 4 - выделительная вакуоль 5 - макронуклеус; 6 - микронуклеус (по Г.В. Эпштейну).

кролика, собаки, лошади, крупного рогатого скота, овцы.

Находясь в просвете кишечника свиньи и других животных, балантидии образуют скопления ("колонии"). Трофозоиты питаются компонентами пищи хозяина, микрофлорой кишечника и не оказывают на него выраженного патологического действия.

Размножаются поперечным делением (митозом) и половым путем (конъюгация). Конъюгация происходит между большими и малыми формами паразитов, но не между двумя особями одного размера. Часть балантидиев, постепенно продвигаясь с фекалиями к анальному отверстию, инцистируется во внешнюю среду выходят зрелые цисты, которые, попадая в кишечник нового или того же хозяина, дают начало новому поколению балантидиев. Цистообразование в кишечнике человека и выделение цист у больных балантидиазом наблюдается редко.

**Патогенное действие, клиника.** Балантидии могут проникать в ткани кишки. При инвазии паразитов в слизистую оболочку туда же может проникать бактериальная флора. В этих случаях вокруг трофозоитов возникает выраженная воспалительная реакция.

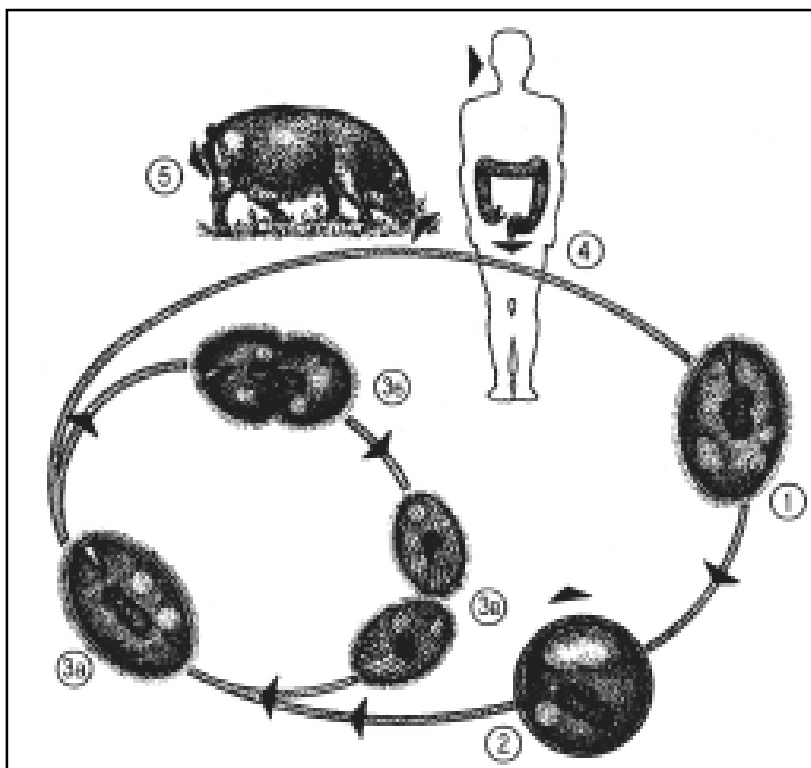


Рис. 20.7. Жизненный цикл *Balantidium coli*:

1 - вегетативная форма; 2 - циста; 3 - размножение паразита; 4 - паразитирование в толстом кишечнике человека; 5 - свинья как резервуарный хозяин (по G. Piekarski).

Наиболее характерным патологическим изменением слизистой оболочки кишечника при балантидиазе является образование язв. Величина язв варьирует от 1 мм до нескольких сантиметров. В краях язв и прилегающих к ним здоровых тканях обнаруживаются скопления балантидиев.

Клинические проявления варьируют от легких, субклинических до крайне тяжелых, сопровождающихся изнурительным поносом, истощением, общим упадком сил. Фекалии обильные, жидкие, часто с гнилостным запахом, с примесью слизи и крови. Печень увеличена и болезненна при пальпации. Больные теряют в весе, быстро развивается кахексия и они могут погибнуть через 3-5 дней от начала первых симптомов.

Острая форма может перейти в хроническую, при которой

обострения с нарушениями функций кишечника и умеренными проявлениями общей интоксикации, длящимися от 7 до 30 суток, сменяются периодами относительного благополучия продолжительностью 3-6 месяцев.

При хронизации процесса может происходить диссеминация балантидиев в другие отделы кишечника и редко в мезентериальные узлы, печень, легкие и урогенитальный тракт.

**Эпидемиология.** Основным источником инвазии – свиньи (преимущественно поросята). Человек как источник инвазии играет незначительную роль, так как балантидии у людей обнаруживаются сравнительно редко, а заболевание протекает преимущественно в клинически выраженной форме, при которой с жидким стулом выделяются только вегетативные формы, которые во внешней среде быстро погибают. Пути заражения – водный и пищевой. Способ заражения пероральный через загрязненные цистами продукты, воду. Чаще всего заражаются люди, работающие на свинофермах, мясокомбинатах. Считается, что продолжительность инкубационного периода составляет 10-15 дней. Балантидиаз регистрируется на всех материках там, где занимаются свиноводством. Цисты паразита сохраняют жизнеспособность в свиноводниках до 104 суток, в почве – до 244 суток. Спорадические случаи балантидиаза регистрируются во всех странах мира, особенно в теплых и влажных регионах, где в очагах сельской местности инвазированность жителей балантидиями может достигать 1-9%, а в отдельных случаях – 28%.

**Методы диагностики заболевания.** Диагноз балантидиаза устанавливается на основании данных эпидемиологических, клинических и инструментальных методов обследования.

Лабораторная диагностика основывается на обнаружении в нативных препаратах фекалий трофозоитов и цист паразита. Фекалии должны быть свежими и подогретыми до 30-35 °С. В некоторых случаях применяют метод культивирования. Для обнаружения вегетативных форм исследуют мазки свежего (только что полученного) жидкого кала или материала, взятого из-под края язвы при ректороманоскопии. Просмотр производится при малом (x80), а затем при большом (x400) увеличении, предпочтительно на нагревательном столике при 37°С.

**Профилактика** и меры борьбы состоят в предупреждении загрязнения окружающей среды необезвреженными фекалиями свиней и людей, соблюдении санитарно-гигиенических правил при строительстве и эксплуатации свиноводников и убожных, а также выполнении правил личной гигиены. Важное значение имеет своевременное выявление и лечение больных балантидиазом.

## ГЛАВА XXI. МЕДИЦИНСКАЯ ГЕЛЬМИНТОЛОГИЯ

Человек может быть хозяином свыше 250 видов гельминтов. Около половины из них относятся к плоским, а остальные – к круглым червям.

То огромное внимание, которое уделяется проблеме гельминтозов, связано с тем, что гельминтозы на сегодняшний день являются, пожалуй, наиболее распространенными паразитарными заболеваниями человека. Согласно данным комитета Экспертов ВОЗ по гельминтозам (доклад №277я) «... паразитические черви неблагоприятно воздействуют по существу на состояние здоровья населения всего мира». Гельминты могут паразитировать в любых органах и тканях животных организмов, в том числе во всех органах и тканях человека. Кишечник человека – наиболее частое место обитания гельминтов. Легкие могут служить местом паразитирования легочного сосальщика, эхинококка. В печени паразитируют почти все трематоды (описторхис, клонорхис, фасциола и др.). В головном мозгу могут оседать личинки ленточных червей (цистицерк, ценур, эхинококк и др.). Мышцы являются излюбленным местом личинок трихинелл.

Клиническая картина гельминтозов человека является результатом весьма сложно переплетенных процессов влияния друг на друга паразита и хозяина. Ошибочно рассматривать клиническую картину гельминтозов как одностороннее влияние паразита на хозяина, или, наоборот, хозяина на паразита, ибо в основе как клинических, так и патогенетических явлений лежат отношения между организмом хозяина и паразита, образующих систему взаимного воздействия. Выраженность патогенного действия гельминтов и его характер в значительной степени зависят от числа особей паразита, проникающих в организм и оседающих в нем (от его возрастной стадии), а также от особенностей их локализации в каждом индивидуальном случае.

### 21.1. ТИП ПЛОСКИЕ ЧЕРВИ (PLATHELMINTHES)

Плоские черви широко представлены в природе, известно около 7300 видов. Они встречаются в пресных и морских водоемах, почве. Многие виды ведут паразитический образ жизни.

Для плоских червей характерны развитие из трех зародышевых листков, билатеральная симметрия тела, которое уплощено в дорсо-вентральном направлении. Полость тела отсутствует. Внутренние органы погружены в рыхлую соединительную ткань – паренхиму.

Кожно-мускульный мешок состоит из покровной ткани – тегумента (многоядерной неклеточной структуры) и трех слоев мышц – продольных, поперечных и косых.

Пищеварительная система имеется только у ресничных и сосальщиков, представлена передней и средней кишкой, которая заканчивается слепо. Непереваренные остатки выделяются через рот. У ленточных червей пищеварительной системы вообще нет, и питание осуществляется всей поверхностью тела.

Выделительная система представлена ветвящимися протонефридиями, которые начинаются в глубине паренхимы клетками звездчатой формы, получившими название конечных или терминальных. В них имеются каналцы с пучком ресничек, колеблющихся, как пламя свечи. Терминальные клетки открываются в каналцы. Последние впадают в боковые каналцы большего просвета, сообщающиеся с внешней средой выделительными порами (рис. 21.1).

Дыхательная система у плоских червей отсутствует. Могут дышать всей поверхностью тела или является анаэробами.

Кровеносная система у плоских червей также отсутствует. Частично ее функцию берет на себя у сосальщиков сильно разветвленный кишечник, из ветвей которого облегчается транспортировка питательных веществ по межклеточной жидкости к тканям.

Нервная система представлена окологлоточным нервным кольцом и отходящими от них нервными стволами, из которых лучше

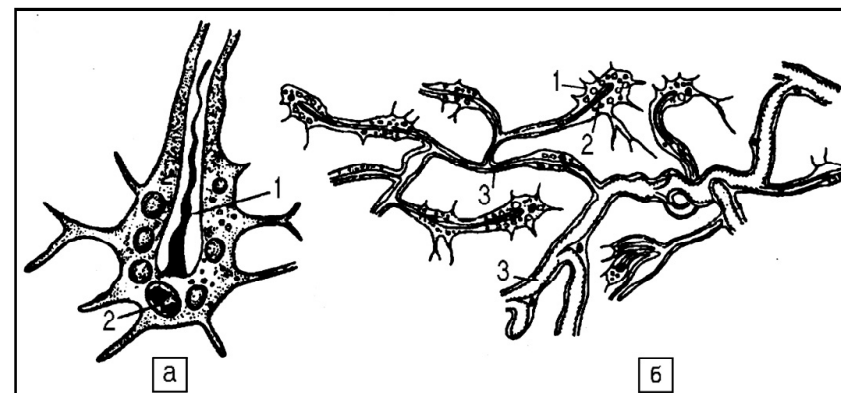


Рис. 21.1. Органы выделения плоских червей:

а - терминальная клетка (1 - пучок ресничек; 2 - ядро клетки); б - строение концевых отделов протонефридиев (1 - терминальная клетка; 2 - пучок ресничек; 3 - каналы выводящие продукты диссимиляции) (по П.Б.Гофман-Кадошникову).

развиты два боковых.

Плоские черви, за исключением кровяных сосальщиков, являются гермафродитами.

Тип делится на три класса: Ресничные (Tutbellaria), Сосальщики (Trematoda) и Ленточные (Cestoidea). Медицинское значение имеют сосальщики и ленточные. По эпидемиологической классификации представители плоских червей относятся к биогельминтам (все трематоды, лентец широкий, свиной и бычий солитеры) и к контактными (карликовый цепень) гельминтам.

### 21.1.1. СОСАЛЬЩИКИ, ПАТОГЕННЫЕ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

Класс Сосальщики включает исключительно паразитических представителей. Форма тела, как правило, листовидная. В связи с паразитизмом у них сформировались мощные органы прикрепления – присоски, мелкие шипики, покрывающие все тело и облегчающие им прикрепление к хозяину. Сосальщики являются гермафродитами (рис. 21.2). Мужская половая система представлена двумя семенниками и семяпроводами, которые, объединяясь, образуют семяизвергательный канал, проходящий через мужской совокупительный орган – циррус. Женская половая система представлена яичником и половыми выводными путями. Яйцеклетки по яйцеводу попадают в оотип – центральную камеру женской половой системы. При спаривании циррус выпячивается наружу и вводится во влагалище другого червя, благодаря чему сперматозоиды достигают семяприемника. Дополнительными образованиями женской половой системы являются желточники с протоками, тельца Мелиса. В оотип открывается также Лауреров канал, функция которого недостаточно изучена, и протоки телец Мелиса.

В жизненном цикле сосальщиков наблюдается чередование способов размножения, смена хозяев и чередование поколений. Взрослая стадия (марита) обитает в организме позвоночных. Выделяемые ею яйца для дальнейшего развития должны попасть в воду. Из яйца выходит ресничная личинка – мирацидий, которая обязательно должна попасть в организм промежуточного хозяина – брюхоногого моллюска. В последнем личинка превращается в спороцисту, в которой из зародышевых клеток партеногенетически развивается новое личиночное поколение – редии. Внутри редии из зародышевых клеток партеногенетически образуется последующее личиночное поколение – церкарии, которые покидают организм моллюска и свободно плавают в поисках основного или второго промежуточного хозяина. При

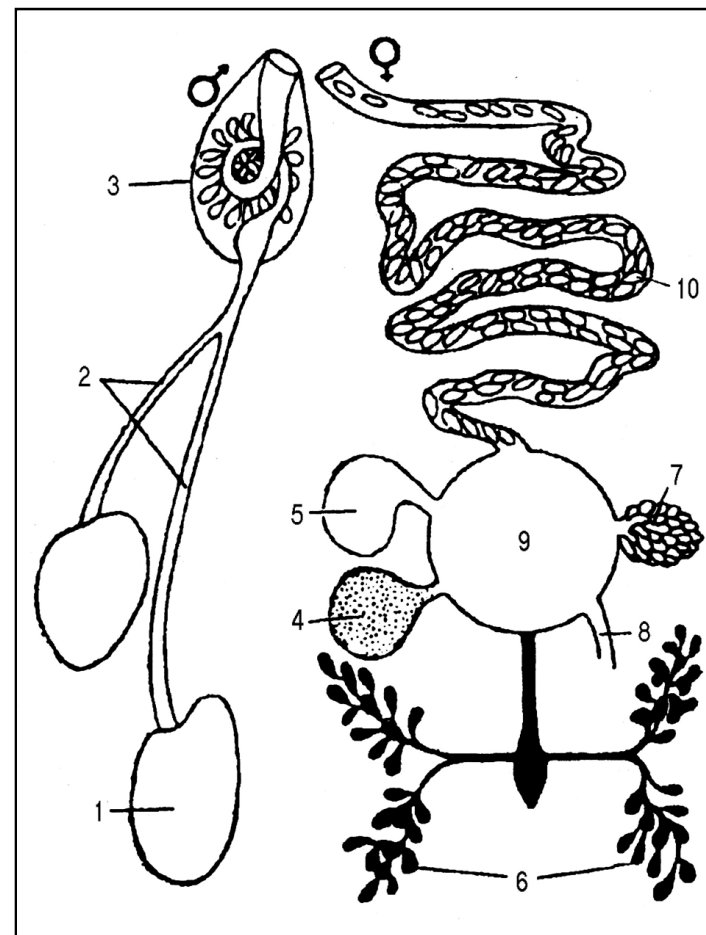


Рис. 21.2. Строение гермафродитной половой системы сосальщиков: 1 - семенник; 2 - семяпровод; 3 - циррус; 4 - яичник; 5 - семяприемник; 6 - желточники; 7 - тельце Мелиса; 8 - Лауреров канал; 9 - оотип; 10 - матка (по К.И. Скрябину, Р.С. Шульцу).

поиске основного хозяина церкарии могут инцистироваться на растениях, превращаясь в стадию адолескарии и затем могут быть проглоченными травоядными животными. Церкарии способны активно внедряться через неповрежденную кожу человека. Если в жизненном цикле имеется второй промежуточный хозяин, то церкарии, отыскав его, внедряются в мышцы, инцистируются и превращаются в метцеркарии (инвазионную стадию для основного хозяина). После про-

никновения инвазионных стадий сосальщиков в организм окончательного хозяина личинки мигрируют в его организме и находят тот орган, в котором достигают половой зрелости и будут обитать до естественной гибели.

Рассмотрим важнейших представителей класса Сосальщики – паразитов человека.

**ПЕЧЕНОЧНЫЙ СОСАЛЬЩИК (*Fasciola hepatica*)** – возбудитель фасциоза, биогельминтоза, характеризующегося хроническим течением с преимущественным поражением печени и желчевыводящих путей (рис. 21.3.б). Паразит обитает в желчных протоках печени, желчном пузыре, иногда в поджелудочной железе. Фасциоз встречается повсеместно, но число случаев у человека регистрируется небольшое.

**Морфология паразита.** Марита фасциолы достигает в длину 3-5 см, тело листовидное, передний конец клювообразно вытянут. На теле имеется ротовая и брюшная присоски. Многолопастная матка невелика, розеткообразной формы, располагается позади брюшной присоски. За маткой лежит яичник, по бокам тела расположены многослойные желточники, среднюю часть тела занимают семенники. Яйца крупные, желто-коричневого цвета, овальной формы, на одном из полюсов легко различима крышечка, размеры – 125-150 x 62-81 мкм (рис. 21.4.1).

**Цикл развития.** Яйцо начинает развиваться, попав в воду, где из него выходит личинка – мирацидий, которая активно внедряется в тело промежуточного хозяина – малого прудовика *Galba truncatula*. В теле моллюска мирацидий сбрасывает ресничный покров и превращается в следующую стадию – спороцисту. В ней путем партеногенеза развивается новое личиночное поколение – рении. У них формируется рот, глотка, пищеварительная трубка. Рении также делятся партеногенетически, образуя следующее поколение личинок – церкарий, у которых уже имеются органы, характерные для взрослого сосальщика. Церкарии покидают моллюска, активно передвигаются в воде, прикрепляются к стеблям растений и превращаются в новую личиночную стадию шарообразной формы – адолескарию. Последняя заглатывается окончательным хозяином. В кишечнике основного хозяина адолескарии освобождаются от защитных оболочек, с помощью гистолизинов пробуравливают его стенку и попадают в брюшную полость, откуда мигрируют в желчные ходы печени, где через 3-4 месяца достигают половой зрелости и начинают откладывать яйца.

**Патогенное действие, клиника.** Молодые фасциолы в период

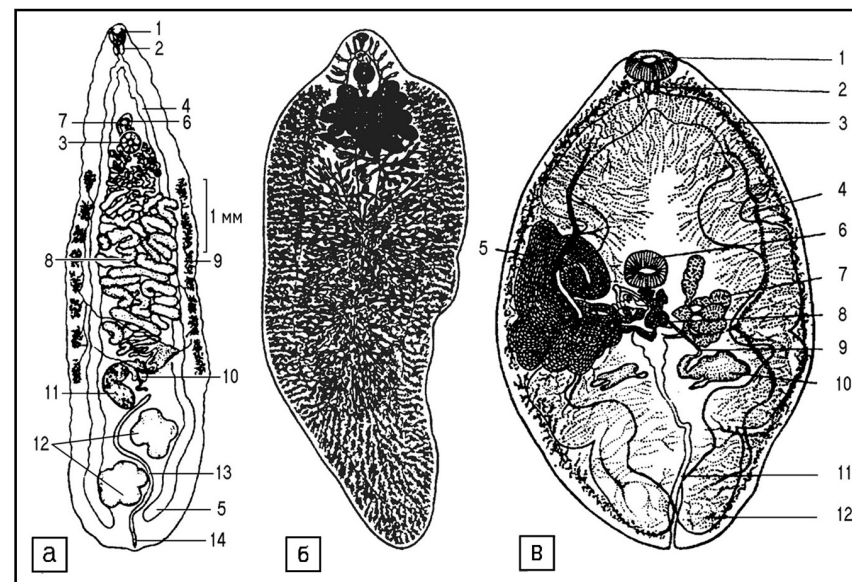


Рис. 21.3. Трематоды - паразиты человека:

а - кошачий сосальщик; б - печеночный сосальщик (1,3 - ротовая и брюшная присоски; 2 - глотка; 4,5 - ветви кишечника и их слепые окончания; 6 - женское половое отверстие; 7 - мужское половое отверстие; 11 - семяприемник; 12 - семенники; 13 - канал выделительной системы; 14 - выделительная пора) (по К.И.Скрябину, Р.С.Шульцу, 1929); легочный (в) сосальщик (1 - ротовая присоска; 2 - глотка; 3 - кишка; 4 - нервный ствол; 5 - матка; 6 - брюшная присоска; 7 - яичник; 8 - тельце Мелиса; 9 - семявыносящий канал; 10 - семенник; 11 - выделительный канал; 12 - желточники) (по П.Б. Гофман-Кадошникову, и А.А. Слюсареву).

миграции травмируют слизистую оболочку кишечника и, проникая в кровеносные сосуды, нарушают циркуляцию крови в печени. Нарушаются функции желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной и ретикулоэндотелиальной систем. Возникает резкий дефицит витамина А и других витаминов-антиоксидантов, развивается аллергия организма. Инкубационный период при фасциозе продолжается 1-8 недель. Различают острый и хронический периоды заболевания. В острую (миграционную) стадию развивается аллергический миокардит и в большей степени выражены признаки поражения печени, выявляется выраженный эозинофильный лейкоцитоз. Через 3-6 месяцев после заражения появляются симптомы свойственные хронической стадии заболевания. Размеры печени вновь увеличиваются, появляются рас-

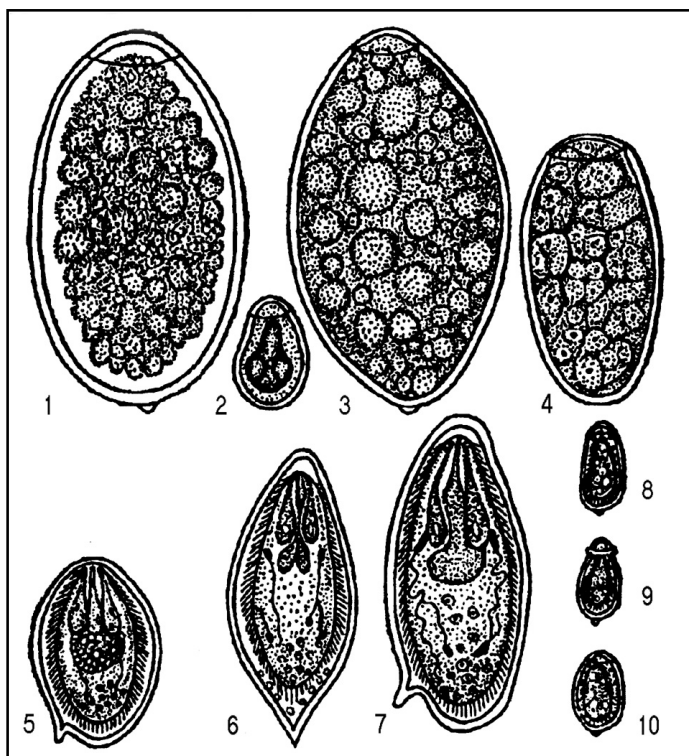


Рис 21.4. Яйца трематод:

1 - печеночный сосальщик; 2 - ланцетовидный сосальщик; 3 - фасциолописис; 4 - парогонимус; 5 - японский сосальщик; 8 - описторхис; 9 - клонорхис; 10 - метагонимус (по Ю.А. Березанцеву и Е.Г. Автушенко.).

строительства стула, анемия, гепатит и нарушение питания.

**Эпидемиология.** Основным источником заражения служит крупный рогатый скот. Яйца фасциол зимой в водоемах и на пастбищах сохраняются до 2 лет. Адолескарии при 100% относительной влажности переносят температурные колебания в пределах от -18 до +42°C. В условиях относительной влажности 25-30% они погибают при 36°C. Человек заражается при употреблении в пищу дикорастущих растений (кресс-салат водяной, дикий лук, щавель), при питье воды из загрязненных адолескариями водоемов или купании в них, при употреблении в пищу огородных овощей (салат, лук), для полива которых использовалась вода из таких источников. Пик заражения приходится на летние месяцы.

**Методы диагностики заболевания.** Лабораторная диагностика

основывается на нахождении яиц фасциолы в фекалиях. Транзиторные яйца могут быть обнаружены и у здоровых людей после употребления ими печени больных животных. Учитывая вышеизложенное, при обследовании на фасциозе необходимо исключить из рациона пациента печень. Кроме того, для диагностики фасциоза применяются серологические реакции – иммунофлуоресценции, непрямой гемагглютинации, латексагглютинации, связывание комплемента.

**Профилактика.** Меры личной профилактики фасциоза сводятся к исключению из употребления при питье нефilterованной воды из опасных в этом отношении водоемов, тщательному мытью овощей, употребляемых в пищу в сыром виде. Меры общественной профилактики строятся на лечении больных животных и людей, смене пастбищ, санитарно-просветительной работе.

**КОШАЧИЙ СОСАЛЬЩИК (*Opisthorchis felineus*)** – возбудитель описторхоза, биогельминтоза, характеризующегося поражением гепатобилиарной системы и поджелудочной железы (рис. 21.3.а).

**Морфология паразита.** Тело паразита достигает в длину 13 мм; кишечная трубка имеет два неразветвленных ствола, которые тянутся по бокам к заднему концу, где заканчиваются слепо. В средней части тела находится разветвленная матка, за ней следует округлый яичник. В задней части тела расположены два розетковидных семенника. Яйцо кошачьего сосальщика имеет овальную форму, желтоватую окраску, на переднем конце имеет крышечку. Размеры яйца 26-30 x 10-15 мкм.

**Цикл развития.** Яйцо должно попасть в пресную воду, где проглатывается промежуточным хозяином – моллюском *Bithinia leachi*, в задней кишке которого из яйца выходит мирацидий, проникает в печень и превращается в спороцисту (рис. 21.5). Последняя имеет мешковидное тело, заполненное зародышевыми клетками, которые делятся партеногенетически и дают второе поколение, называемое редиями. Редии делятся партеногенетически и дают третье поколение, получившее название церкарии. У них имеются ротовая и брюшная присоски, двуветвистый кишечник и хвост. Церкарии выходят из тела моллюска, свободно плавают в воде и при встрече с рыбами из семейства Карповые активно внедряются в их тело, проникают в мускулатуру. Здесь они превращаются в метацеркариев. Таким образом, рыбы служат вторым промежуточным хозяином описторхиса. Дикие и домашние рыбацкие млекопитающие, а также человек заражаются при поедании свежей, свежемороженой, вяленой или недостаточно прожаренной рыбы. Молодые двуустки освобождаются в кишечнике человека от защитных оболочек и с помощью гистолизинов проникают в поджелудочную железу или печень.

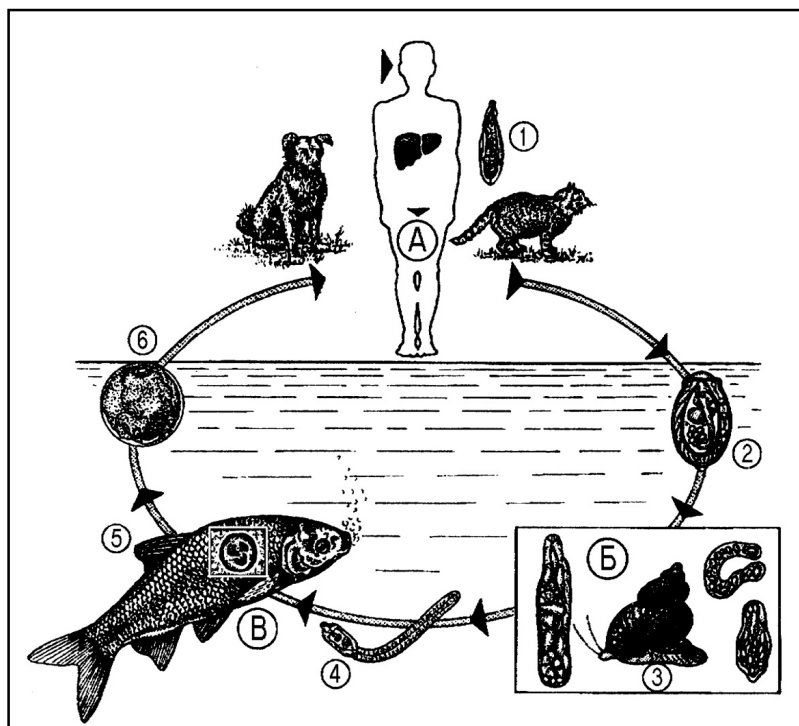


Рис. 21.5. Жизненный цикл *Opisthorchis felinus*:

А - окончательный хозяин; Б - промежуточный хозяин; В - дополнительный хозяин; 1 - марита; 2 - яйцо; 3 - моллюск рода *Bithinia*; 4 - церкария; 5-6 - метацеркарии (по G. Piekarski).

**Патогенное действие, клиника.** Заболевание протекает в острой фазе с выраженными аллергическими симптомами. Хроническая стадия заболевания проявляется симптомами поражения гепатобилиарной системы. Больные жалуются на чувство тяжести, распирающего в эпигастриальной области, правом подреберье. Аппетит снижается, появляется тошнота, рвота, нередко диспепсические расстройства. Длительное течение инвазии может приводить к формированию синдрома хронического гепатита, а в последующем – к развитию цирроза печени и даже рака печени (гепатоцеллюлярная карцинома). При поражении поджелудочной железы возникают боли опоясывающего характера. У больных хроническим описторхозом нередко развиваются хронический гастрит, дуоденит, гастродуоденит, вплоть до образования язв.

**Эпидемиология.** Описторхоз – биогельминтоз, зооноз, встречающийся в Западной Сибири, Волжско-Камском бассейне, в бассейнах рек Дона, Днепра, Днестра, Северного Донца, а в Беларуси – в бассейнах Немана, Припяти.

**Методы диагностики заболевания.** Диагностика описторхоза основывается на учете эпидемиологического анамнеза, употреблении в пищу свежемороженой, малосолененной, недостаточно провяленной или прожаренной рыбы семейства карповых. Для серологической диагностики описторхоза применяются иммунологические тест-системы, на основе иммуноферментного анализа, а также непрямой гемагглютинации. Однако они не дают основания для установления окончательного диагноза и требуют паразитологического подтверждения, которое устанавливается при обнаружении в дуоденальном содержимом или в фекалиях яиц кошачьей двуустки, которые начинают выделяться не ранее чем через 4 - 6 недель после заражения.

**Профилактика.** Личная профилактика описторхоза направлена на искоренение вредной привычки употреблять сырую, вяленую рыбу; общественная профилактика – на санитарно-просветительную работу, строгий санитарный надзор за продажей рыбы и приготовлением продуктов из нее.

## 21.1.2. ЦЕСТОДЫ, ПАТОГЕННЫЕ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

Ленточные черви, как и сосальщики, – паразиты позвоночных животных. Для них характерна лентовидная форма тела (стробила). Стробила, как правило, разделена на многочисленные членики (проглоттиды). На переднем конце червя находится головка (сколекс), с органами прикрепления – присосками, крючьями, присасывательными щелями (ботриями). За головкой располагается несегментированная шейка, от которой отпочковываются молодые членики с недифференцированными системами органов. В средней части тела располагаются гермафродитные проглоттиды с развитой мужской и женской половыми системами. В конце стробилы находятся зрелые членики, которые содержат заполненную яйцами матку и рудименты остальных органов. Зрелые проглоттиды постепенно отрываются и выводятся наружу, а от шейки образуются новые молодые проглоттиды.

Снаружи тело червя покрыто кожно-мускульным мешком, покровный слой которого (тегумент) морфологически сходен с таковым сосальщиков, а функционально аналогичен слизистой оболочке кишок позвоночных. Тегумент цестод выделяет антипротеолитический фермент, предохраняющий паразита от переваривания в кишках

хозяина.

Пищеварительная система отсутствует. Цестоды питаются всей поверхностью тела осмотически.

Дыхательной системы нет. В связи с обитанием ленточных червей в бескислородной среде биоэнергетические процессы протекают по типу брожения.

Выделительная система протонефридального типа. Главные стволы протонефридиев расположены по боковым сторонам тела.

Нервная система представлена ганглием, расположенным в сколке и двумя главными боковыми стволами, отходящими от нервного узла, которые тянутся вдоль всего тела.

Половая система хорошо сформирована в гермафродитных проглоттидах. Она включает яичник, желточник, влагалище, оотип, недоразвитую матку, семенники, семязвергательный канал и копулятивный орган – циррус (рис. 21.6). Осеменение перекрестное.

Цикл развития ленточных червей связан у большинства с попада-

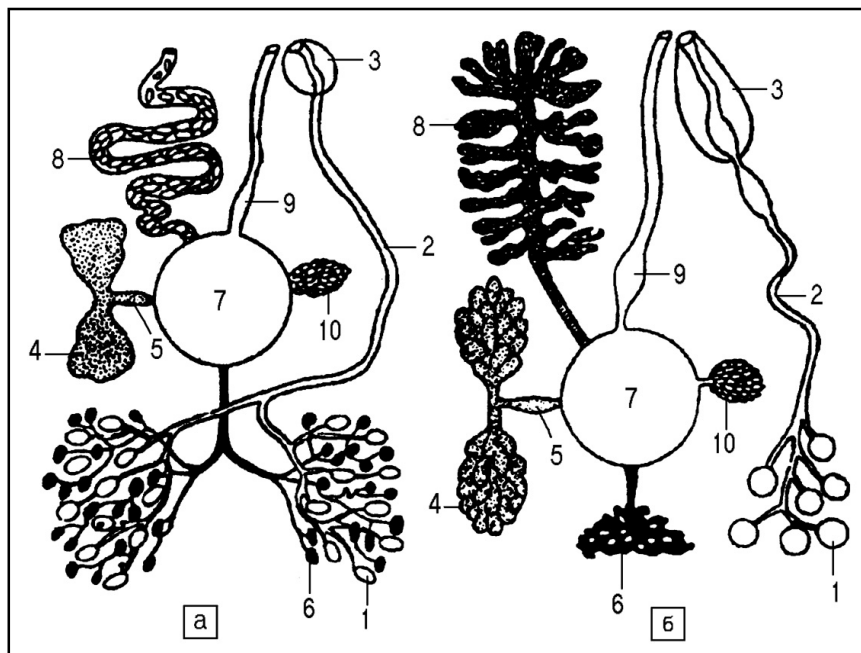


Рис. 21.6. Строение половой системы цестод:

а - лентецы; б - цепни; 1 - семенники; 2 - семяпроводы; 3 - циррус; 4 - яичник; 5 - яйцевод; 6 - желточник; 7 - оотип; 8 - матка; 9 - влагалище; 10 - тельце Мелиса (по К.И. Скрябину, Р.С. Шульцу).

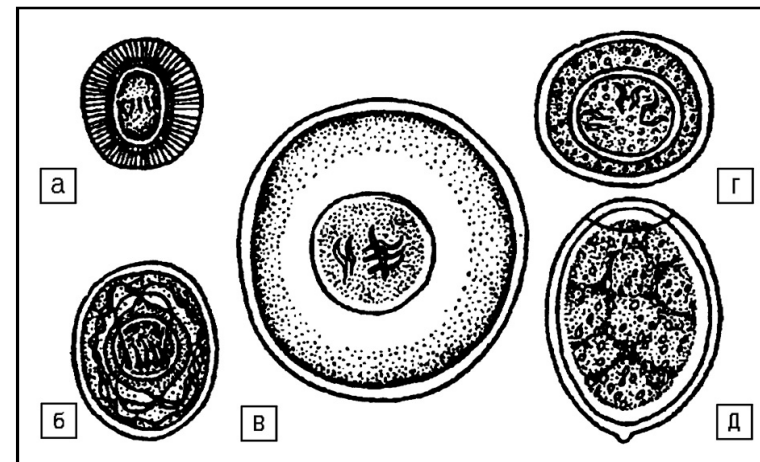


Рис. 21.7. Яйца цестод:

а - тениид; б - карликового цепня; в - крысиного цепня; г - дипилидиум; д - лентеца широкого (по Ю.А. Березанцеву и Е.Г. Автушенко).

нием во внешнюю среду инвазионного яйца (рис. 21.7). Оно содержит личинку с крючьями – онкосферу, которая может развиваться в промежуточном хозяине при попадании в его пищеварительную систему. Онкосфера с помощью крючьев проникает через кишечную стенку в кровеносные или лимфатические сосуды и мигрирует по организму, оседая в печени, легких, мышцах, где, разрастаясь, превращается в финну. Строение финн различно и характерно для каждого вида цестод. Различают пять видов финн:

1. Цистицерк, имеющий форму пузыря, заполненного жидкостью, внутрь которого ввернута головка с присосками. Последняя может выворачиваться наружу.

2. Ценур – пузырь с несколькими ввернутыми головками.

3. Цистицеркоид – имеется вздутая часть с ввернутой головкой, на заднем конце которой находится хвостовой придаток.

4. Эхинококк – большой материнский пузырь с дочерними и внучатыми пузырями внутри. В последних развиваются сколексы. Полость пузыря заполнена жидкостью, содержащей продукты жизнедеятельности паразита.

5. Плероцеркоид – имеет червеобразную форму, на переднем конце его тела находятся две присасывательные бороздки (ботрии).

Личинка, попав в окончательного хозяина, под влиянием пищеварительных ферментов превращается во взрослую особь. Головка вы-



ворачивается и прикрепляется к стенке кишки, а пузырь распадается. Окончательные хозяева обычно заражаются, поедая промежуточных хозяев, в организме которых находятся финны. Те и другие в большинстве случаев являются позвоночными животными.

Болезни, вызываемые ленточными червями, называют цестодозами. Это зоонозные биогельминтозы и контактные антропонозные гельминтозы (гименолепидоз).

Рассмотрим важнейших представителей из класса Ленточные черви, которые паразитируют у человека.

**ЦЕПЕНЬ ВООРУЖЕННЫЙ (*Taenia solium*)** – возбудитель тениоза, биогельминтоза, основным клиническим проявлением которого является нарушение функций желудочно-кишечного тракта. В половозрелой стадии паразитирует в тонком кишечнике, а в стадии финны – в мышцах, в глазах, в головном мозге человека. Распространен повсеместно.

**Морфология паразита.** Паразит достигает в длину 3 м. На головке находятся четыре присоски и венчик из 22-32 крючьев (рис. 21.8). В гермафродитных члениках яичник имеет 3 доли. В зрелых члениках матка образует 7-12 пар боковых ответвлений. Яйца округлой формы, имеют три оболочки. Наружная (нежная) с двумя филаментами имеется только, когда яйцо находится в матке. Вторая оболочка (эмбриональная) формируется онкосферой. Она толстая, радиально исчерченная, темно-коричневого цвета. Третья внутренняя (тонкая) яйцевая оболочка покрывает непосредственно онкосферу. Размеры яйца – 28-44 x 28-38 мкм (рис. 21.7.а).

**Цикл развития.** Окончательный хозяин паразита – человек. Промежуточный – свинья, изредка человек (рис. 21.9). Заражение свиньи происходит при поедании нечистот, в которых могут оказаться зрелые членики цепня вооруженного. В желудке свиньи из яиц выходят онкосферы, которые по кровеносным сосудам проникают в мышцы, где через два месяца превращаются в цистицерки (*Cysticercus cellulosae*), имеющие в диаметре 5-8 мм, а в паренхиматозных органах – 1,5 см. Продолжительность жизни цистицерков у свиньи 3-6 лет, после чего они сморщиваются, погибают и петрифицируются.

Заражение человека происходит при употреблении в пищу сырой или недостаточно термически обработанной свинины. Цистицерки, попав в кишечник, выворачивают сколекс, фиксируются к ворсинке слизистой и начинают отпочковывать членики. Через два-три месяца гельминт достигает половой зрелости. Через 2-3 месяца после заражения от цепня начинают отделяться членики со зрелыми яйцами. С фекалиями выделяются преимущественно кусочки стробилы, состо-

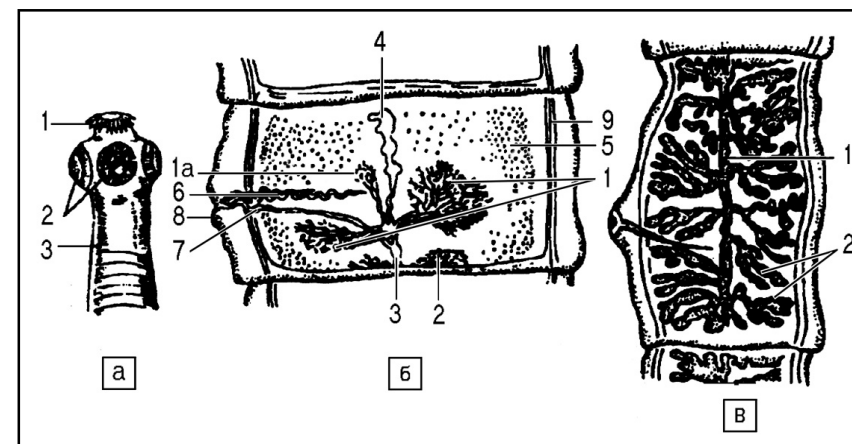


Рис. 21.8. Свиной цепень:

а - сколекс (1 - хоботок с крючьями; 2 - присоски; 3 - шейка); б - гермафродитный членик (1 - яичник; 1а - третья доля яичника; 2 - желточник; 3 - оотип; 4 - матка; 5 - семенники; 6 - семяпровод; 7 - влагалище; 8 - половая клоака; 9 - канал выделительной системы); в - зрелый членик (1 - основной ствол матки; 2 - боковые ветви) (по А.А. Слюсареву).

ящие из 5-6 члеников. Продолжительность жизни цепня вооруженного в кишечнике человека составляет несколько лет.

**Патогенное действие, клиника.** Патогенное влияние обусловлено механическим воздействием, объеданием организма хозяина. При тениозе наблюдается расстройство пищеварения, малокровие, общая слабость.

**Цистицеркоз.** У больных тениозом при рвоте возможно попадание зрелых проглоттид вооруженного цепня в желудок. Зрелые членики при переваривании высвобождают онкосферы, которые проникают через стенку желудка в кровеносные и лимфатические сосуды и оседают в мышцах, глазу, головном мозге с образованием в них цистицерков. Цистицеркоз мозга, глаз – тяжелейшее заболевание человека. При локализации в головном мозге развиваются симптомы поражения центральной нервной системы. Диагностика возможна на основе применения компьютерной томографии, ультразвукового сканирования мозга, а также с помощью иммунологических реакций. Встречается повсеместно.

**Методы диагностики заболевания.** Диагноз тениоза ставится на основании нахождения зрелых проглоттид вооруженного цепня в фекалиях человека. Обязательно учитывается количество боковых

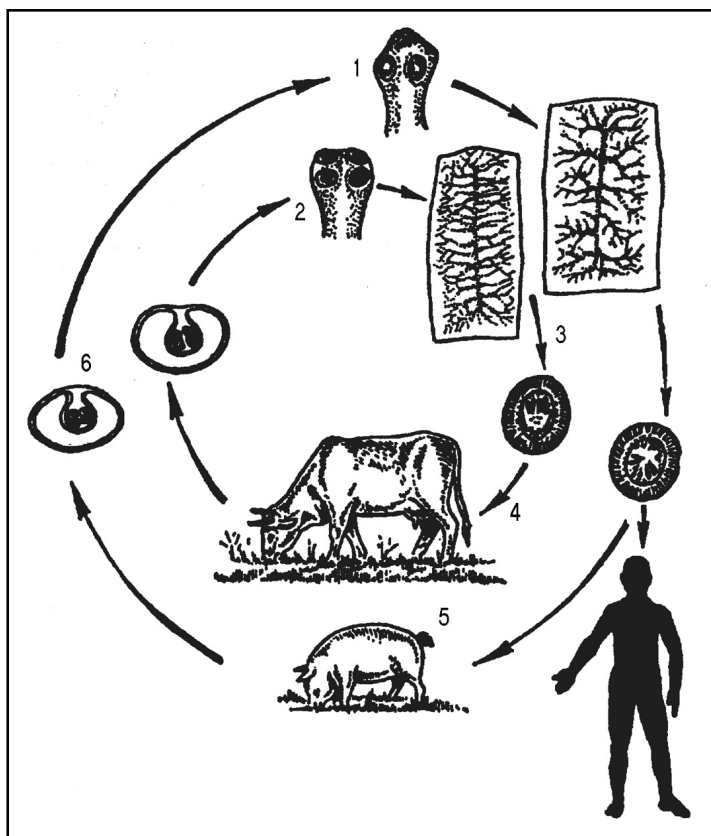


Рис. 21.9. Жизненный цикл *Taenia solium* (1) и *Taeniarchynchus saginatus* (2): 3 - зрелые членики; 4 - яйца; 5 - промежуточные хозяева; 6 - финны (по G. Piekarski).

ветвей матки в зрелом членике. При цистициркозе мозга применяются иммунологические методы (реакция непрямой иммунофлуоресценции, гемагглютинации, энзиммеченых антител).

**Профилактика.** Личная профилактика сводится к неупотреблению в пищу сырой и полусырой свинины, а общественная – к согласованной работе санитарной и ветеринарной (экспертиза свинины на бойнях и рынках) служб, выявлению и лечению больных тениозом.

**ЦЕПЬ НЕВООРУЖЕННЫЙ (*Taeniarchynchus saginatus*)** – возбудитель тениаринхоза, биогельминтоза с хроническим течением, характеризующимся желудочно-кишечными расстройствами. В ленточной стадии паразитирует в тонком кишечнике человека. Распространен повсеместно.

**Морфология паразита.** Паразит достигает в длину 4-10 м (рис. 21.10). На головке имеются только 4 присоски. Гермафродитные членики – квадратной формы. Матка не разветвляется, яичник двудольчатый. Зрелые членики сильно вытянуты. Матка разветвлена, число ее боковых ветвей достигает 17-34 пар. Яйца такие же, как и у вооруженного цепня. Они не имеют видовых особенностей, поэтому при диагностике указывается только родовая принадлежность (яйца тениид). Число яиц в каждой из зрелых проглотид достигает 175 тыс. За год цепень невооруженный выделяет около 2 500 зрелых проглотид.

**Цикл развития.** Основной хозяин – человек, промежуточный – крупный рогатый скот (рис. 21.9). Зрелые членики выделяются с фекалиями группами по 5-6. Корова, проглотив такие членики, становится промежуточным хозяином паразита. В мышцах формируются финны (цистицерки). Заболевание сходно с тениозом. Следует помнить, что проглотиды способны активно выползать из заднепроходного отверстия и ползать по телу и белью, привлекая внимание больного. При поедании финнозного мяса в желудке человека под действием пищеварительных соков головка выворачивается, прикрепляется к ворсинкам кишки, и паразит начинает расти.

**Патогенное действие, клиника.** По характеру заболевание сходно с тениозом. Патогенное влияние паразита обусловлено действием его присосок и подвижных элементов стробилы, которые повреждают слизистую, раздражают рецепторы кишечника и влияют на моторную и секреторную функции желудочно-кишечного тракта в целом. Определенное значение имеет сенсibilизация организма хозяина продуктам метаболизма паразита. Больные жалуются на тошноту, иногда рвоту, изжогу, изменение аппетита, чувство тяжести и боли в животе, метеоризм, неустойчивый стул, выползание ночью члеников паразита из заднего прохода. Нередко наблюдается снижение секреции желудочного сока. Закупорка кишечника клубками тениид может привести к развитию симптомов кишечной непроходимости. Иногда при тениаринхозе наблюдается симптомокомплекс язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или желчной колики. Финнозная стадия в организме человека не развивается.

**Методы диагностики заболевания.** Наиболее распространенным методом при массовых обследованиях населения, является опрос о выделении члеников. При тениаринхозе членики обычно выходят днем, совершая активные движения, и продолжают некоторое время перемещаться по телу, вызывая ощущения ползания чего-то липкого и холодного. Поскольку активно двигающиеся членики оставляют

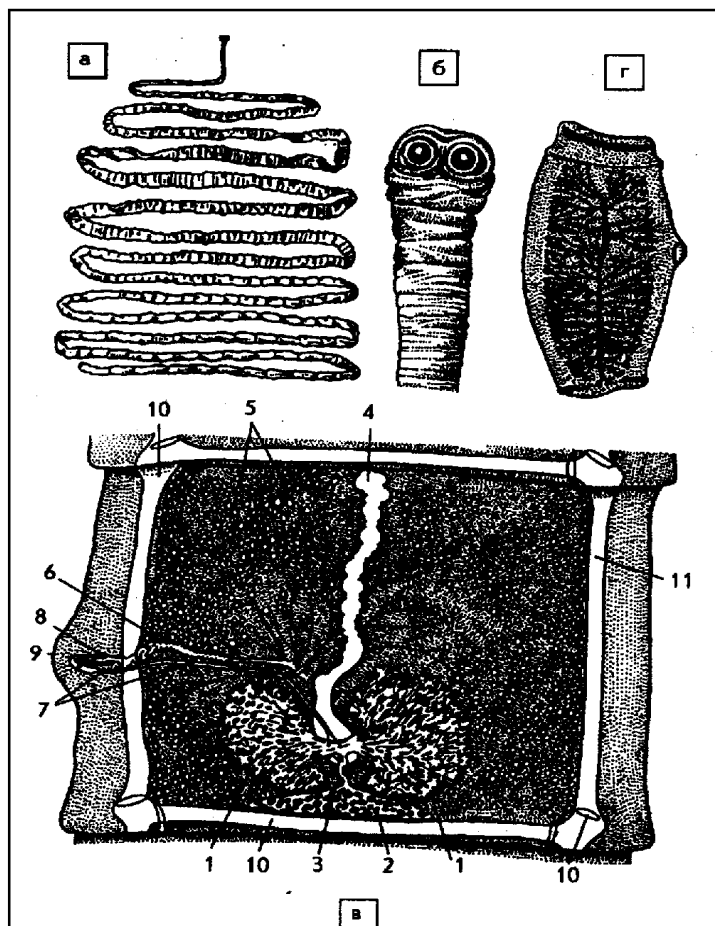


Рис. 21.10. Цепень невооруженный:

а - половозрелый паразит; б - сколекс; в - гермафродитный членик; г - зрелый членик; 1 - яичник; 2 - желточник; 3 - тельце Мелиса; 4 - матка; 5 - семенники; 6 - семяпровод; 7 - влагалище; 8 - циррус; 9 - половая клоака; 10 - каналы выделительной системы; 11 - нервный ствол (по А.А.Слюсареву).

яйца на перианальных кожных складках, для диагностики применяется перианальный соскоб.

**Профилактика.** Личная профилактика строится на принципе неупотребления в пищу непроверенного сырого говяжьего мяса (фарша). Общественная профилактика заключается в лечении больных, в обязательной ветеринарной экспертизе говядины на бойнях, рынках,

в охране пастбищ от загрязнения фекалиями человека, а также в проведении санитарно-просветительной работы.

**ЛЕНТЕЦ ШИРОКИЙ (*Diphyllobothrium latum*)** – возбудитель дифиллоботриоза, биогельминтоза с хроническим течением и нарушением функций верхнего отдела пищеварительного тракта, а при тяжелом течении – развитием анемии. Паразитирует в тонком кишечнике человека. Встречается очагами, приуроченными к местностям с большим количеством водоемов.

**Морфология паразита.** В половозрелом состоянии паразит имеет стробилу длиной 10-12 м и более. Сколекс снабжен ботриями – присасывательными щелями, которые служат для фиксирования к ворсинке. Стробила состоит из большого числа члеников (до 4 000). Незрелые членики короткие, а зрелые – в ширину больше, чем в длину. В зрелых члениках желточники расположены в боковых частях. Матка в виде петель, образующих розетку, имеет выводное отверстие, расположенное у переднего края проглотида. В кале бывает много яиц. Яйца овальные желто-коричневого цвета, на одном из полюсов видна крышечка. Размер яиц 70-83 x 50-54 мкм (рис. 21.7.д).

**Цикл развития.** Окончательный хозяин – человек и рыбацкие млекопитающие (кошка, собака, лисица, песец, медведь). Промежуточных хозяев два: первый – рачок-циклоп, второй – рыба (рис. 21.11). Яйца с фекалиями должны попасть в воду, где через 3-5 недель из яйца освобождается личинка, покрытая ресничками, – корацидий. Он снабжен тремя парами крючьев. Корацидий должен быть проглочен первым промежуточным хозяином – низшим ракообразным (циклопом или диаптомусом). В кишечнике рачка корацидий теряет реснички, проникает в полость тела и превращается в процеркоид (личинка удлиненной формы тела с 6-ю крючьями на заднем конце тела). При проглатывании рачка вторым (дополнительным) хозяином – рыбой в ее мускулатуре процеркоид превращается в следующую стадию – плероцеркоид. Из рыб чаще всего поражаются щуки, окуни, ерши, налимы, лососи и др. В крупных хищных рыбах происходит накопление плероцеркоидов, и они выступают в роли резервуарных хозяев.

**Патогенное действие, клиника.** Паразит питается за счет переваренной пищи хозяина. Он способен избирательно поглощать витамин В<sub>12</sub>. Поэтому у больного возможно развитие злокачественного малокровия. Присасывательными ботриями лентец ущемляет слизистую оболочку кишки, что приводит к омертвлению ткани. Клубки из стробил нескольких гельминтов могут вызвать кишечную непроходимость. Заражение человека происходит при употреблении в пищу сырой, полусырой рыбы, а также свежепосоленной икры.

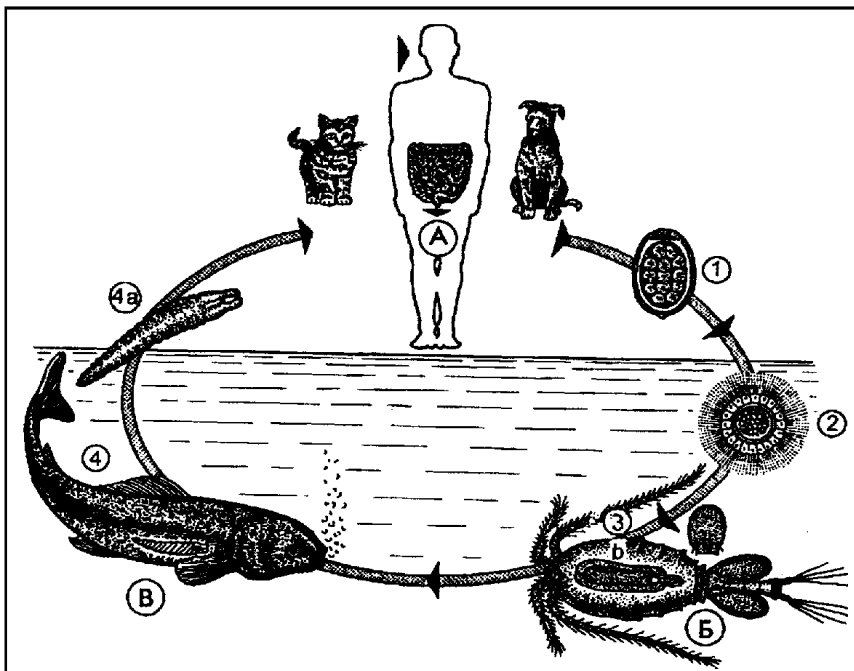


Рис. 21.11. Жизненный цикл *Diphyllobothrium latum*:

А - окончательный хозяин; В - промежуточный хозяин; С - дополнительный хозяин;  
1 - инвазионное яйцо; 2 - корацидий; 3а - юная личинка с крючками; 3б - процеркоид; 4, 4а - плероцеркоид (по G.Piekarski).

**Методы диагностики заболевания.** Диагностика основывается на обнаружении яиц лентеца широкого в фекалиях больного.

**Профилактика.** Личная профилактика состоит в исключении из рациона сырой и полусырой рыбы, свежепосоленной икры. Общественная профилактика строится на санитарно-просветительной работе, выявлении и лечении больных дифиллоботриозом, предотвращении фекального загрязнения окружающей среды.

**ЦЕПЕНЬ КАРЛИКОВЫЙ (*Hymenolepis nana*)** – возбудитель гименолепидоза, контактного гельминтоза человека и некоторых мышевидных грызунов, характеризующийся нарушениями функций пищеварительного тракта. Встречается повсеместно, причем поражаются преимущественно дети.

**Морфология паразита.** Карликовый цепень имеет стробилу от 1 до 5 см, в которой насчитывается 200 и более члеников. Сколекс грушевидной формы, на нем имеются четыре присоски и хоботок с венчиком крючьев. Яйца эллипсоидной формы с прозрачными

бесцветными оболочками. Размеры яйца – 45 x 37 мкм. В яйце находится 6-крючная онкосфера (рис. 21.7.6).

**Цикл развития.** Человек для карликового цепня одновременно является окончательным и промежуточным хозяином. При проглатывании яиц карликового цепня в тонком кишечнике из них выходят онкосферы, которые внедряются в ворсинки. Здесь развиваются цистицеркоиды. Через несколько дней пораженные ворсинки разрушаются и цистицеркоиды попадают в просвет кишки. Через 14-15 дней они достигают половой зрелости. Одновременно у человека может паразитировать до 1500 карликовых цепней. Продолжительность жизни паразитов составляет 1-2 месяца. Яйца паразитов могут не выделяться во внешнюю среду (аутоинвазия), быстро достигая зрелости еще в кишечнике (внутрикишечный путь заражения). В таких случаях инвазия принимает упорное длительное течение. Если яйца карликового цепня, выделившись из организма больного с фекалиями, попадают в пищеварительную систему мучного хруща из рода *Tenebrio*, в нем развиваются цистицеркоиды. При проглатывании инвазированного жука с непропеченным тестом в кишечнике человека из цистицеркоидов развиваются взрослые паразиты.

**Патогенное действие, клиника.** У инвазированных детей наблюдается разрушение большого числа ворсинок кишок, появляются боли в животе, жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, головные боли; дети становятся капризными и раздражительными.

Заражение происходит при проглатывании яиц через рот, куда они попадают с загрязненных рук. В заражении гименолепидозом овощи, фрукты, вода не имеют значения.

**Методы диагностики заболевания.** Диагноз ставится при обнаружении яиц в фекалиях пациента.

**Профилактика.** Личная профилактика строится на соблюдении правил личной гигиены, привитии гигиенических навыков детям (мытьё рук перед едой, после посещения туалета). Общественная профилактика включает санитарно-просветительную работу среди родителей, работников детских учреждений, обеззараживание игрушек, предметов быта, лечение больных проведение профилактических обследований в детских коллективах.

## 21.2. ТИП КРУГЛЫЕ ЧЕРВИ (NEMATHELMINTHES)

Описано более 500 тыс. видов представителей типа Круглые черви. Они обитают в разных средах: в водоемах (пресных, морских),

почве, разлагающихся органических веществах. Многие виды ведут паразитический образ жизни.

Тело у круглых червей удлинненно-веретенообразное или нитевидное, имеющее на поперечном сечении более или менее округлую форму. Для них характерно развитие из трех зародышевых листков, наличие первичной полости тела и кожно-мускульного мешка, двубоковой симметрии, наличие систем органов (пищеварительной, выделительной, нервной, половой), раздельнополости и появление третьего заднего отдела пищеварительной системы с заднепроходным отверстием.

В систематическом отношении тип Круглые черви делится на несколько классов, из которых только один класс Nematoda имеет медицинское значение.

Строение представителей этого класса в основном соответствует типу в целом (рис. 21.12). Кожно-мускульный мешок у них состоит из многослойной и нерастяжимой кутикулы, гиподермы и одного слоя продольных гладких мышц. Кутикула выполняет, в основном, защитную функцию. Мышцы располагаются в виде четырех продольных тяжей. Пищеварительная система образована передней, средней и задней кишкой. Выделительная система протонефридиального типа. Количество выделительных клеток невелико. Обмен газов совершается через покровы тела, а у паразитов – по типу брожения. Нервная система состоит из окологлоточного кольца, от которого отходят нервные стволы, соединенные друг с другом комиссурами. Органы чувств представлены осязательными клетками и клетками химического чувства. Половые органы трубчатого строения, у самок – парные, у самцов – непарные. Мужская половая система представлена семенником, семяпроводом, семяизвергательным каналом, который открывается в заднюю кишку. Женская половая система включает два яичника, два яйцевода, две матки, соединяющиеся в общее влагалище, которое открывается наружу на брюшной стороне. Все внутренние органы расположены в первичной полости тела, заполненной жидкостью, которая придает организму упругость и обеспечивает обмен веществ между органами.

Размножение только половое. Оплодотворенное яйцо начинает развиваться в матке, но формирование личинки у геогельминтов происходит во внешней среде при доступе кислорода воздуха. У биогельминтов наблюдается живорождение. Личинка в процессе роста и развития линяет несколько раз, при этом освобождается от старой кутикулы, которая заменяется новой. В жизненном цикле парази-

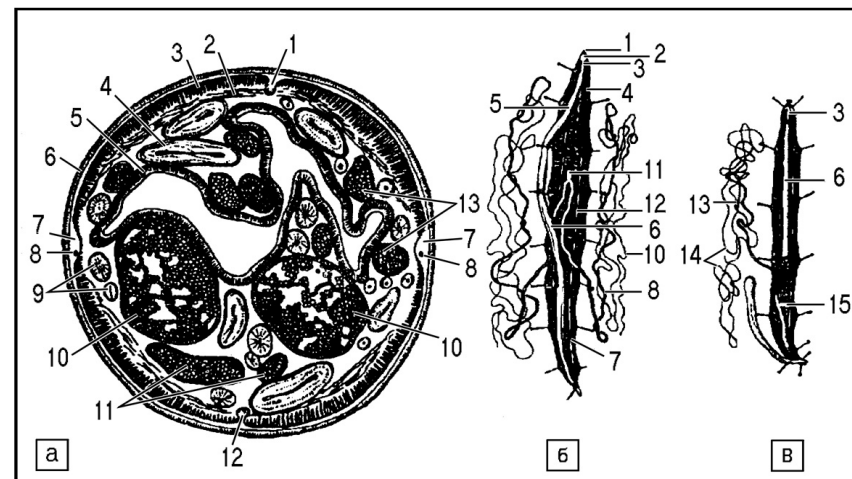


Рис. 21.12. Строение круглых червей:

а - поперечный срез аскариды (1,7,12 - спинной, боковой и брюшной валики гиподермы; 2,3 - мышечные клетки; 4,9 - яичник; 5 - кишка; 6 - кутикула; 8 - канал выделительной системы; 10 - матка; 11,13 - яйцевод); б - внутреннее строение самки и самца (1 - губы; 2 - нервное кольцо; 3 - глотка; 4 - фагоцитарные клетки; 5 - пищевод; 6 - средняя кишка; 7,12 - боковой и брюшной валики гиподермы; 8 - яйцевод; 9 - матка; 10 - яичник; 11 - влагалище; 13 - семяпровод; 14 - семенник; 15 - семяизвергательный канал).

ческих нематод типично, что у большинства видов отсутствует смена хозяев.

С учетом особенностей жизненного цикла нематод делят на геогельминтов (власоглав, аскарида и др.), биогельминтов (трихинелла) и контактных гельминтов (острица).

### 21.2.1. ГЕЛЬМИНТЫ ИЗ КЛАССА NEMATODA, ПАРАЗИТИРУЮЩИЕ У ЧЕЛОВЕКА

**ВЛАСОГЛАВ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ (*Trichocephalus trichiurus*)** – возбудитель трихоцефалеза, антропонозного геогельминтоза, проявляющегося диспепсическим синдромом и невротическими явлениями. Половозрелый гельминт локализуется в слепой кишке и в верхнем отделе толстой кишки. Распространен практически повсеместно.

**Морфология паразита.** Власоглав имеет 3-5 см в длину, передний конец тела вытянут, в нем находится только пищевод (рис. 21.13.б). Задняя часть тела утолщена. Здесь располагается кишечник и половая система. Яйца бочкообразной формы с толстой оболочкой желто-коричневого цвета, на полюсах пробковидные образования, внутри яйца –

мелкозернистое содержимое. Размеры яйца 50-54 x 22-23 мкм. Самка ежесуточно выделяет около 60 тыс. яиц (рис. 21.14.5).

**Цикл развития.** Власоглав питается кровью. Паразитирует только у человека. Яйца вместе с фекалиями больного выносятся во внешнюю среду и развиваются в почве примерно за 20-25 дней при температуре окружающей среды 25-30°C. При попадании инвазионного яйца в организм человека в кишечнике личинка освобождается от яйцевых оболочек и начинает развиваться в половозрелую особь. Продолжительность жизни власоглава 5-6 лет.

Заражение человека происходит при употреблении загрязненных яйцами овощей, ягод или воды.

**Патогенное действие, клиника.** Болезнетворное действие власоглава выражается в развитии анемии, нервных расстройств. Больные испытывают боли в животе. Нарушение целостности стенки кишок открывает ворота для вторичной инфекции. Власоглавы могут

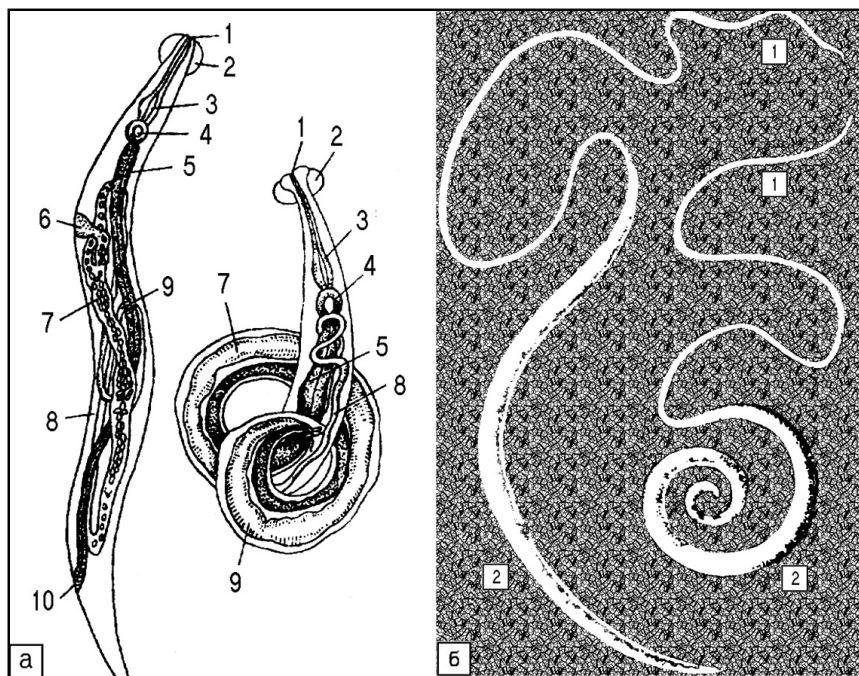


Рис. 21.13. Острица и власоглав:

а – самка и самец острицы (1 - рот; 2 - везикула; 3 - пищевод; 4 - бульбус; 5 - средняя кишка; 6 - отверстие влагалища; 7-9 - части половой системы; 10 - анальное отверстие); б - самка и самец власоглава (1 - передний конец; 2 - задний конец) (по П.Б. Гофману-Кадошникову).

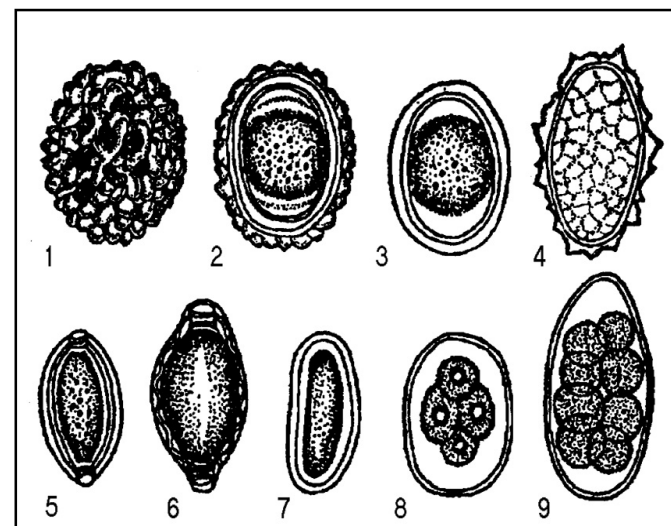


Рис. 21.14. Яйца нематод:

1,2,3 - аскариды; 4 - аскариды (неоплодотворенные); 5 - власоглава человека; 6 - томинкс; 7 - острицы; 8 - анкилостомид; 9 - трихостронгилид (по Ю.А. Березанцеву и Е.Г. Автушенко).

вызывать воспалительный процесс в червеобразном отростке.

При длительном течении болезни проявляются признаки витаминной недостаточности: сухость слизистых оболочек, ломкость ногтей, дерматиты, судороги и др. У больных детей отмечается отставание в физическом и психическом развитии, дефицит массы тела и задержка роста.

**Методы диагностики заболевания.** Диагностика основывается на обнаружении в фекалиях больного яиц власоглавов. Поскольку самки власоглава откладывают относительно мало яиц, в паразитологической диагностике обязательно используют методы обогащения.

**Профилактика.** Личная профилактика строится на соблюдении правил личной гигиены, а общественная – на санитарно-просветительной работе.

**АСКАРИДА ЧЕЛОВЕЧЕСКАЯ (*Ascaris lumbricoides*)** – возбудитель аскаридоза, антропонозного геогельминтоза, для миграционной фазы которого характерны аллергические симптомы (эозинофильные инфильтраты в легких, крапивница и др.), а в кишечной – диспепсические явления с возможными тяжелыми осложнениями. Половозрелый гельминт локализуется в тонком кишечнике. Встречается практически повсеместно.

**Морфология паразита.** Половозрелая самка достигает в длину до 40 см, а самец – 15-25 см. Тело цилиндрическое, суженное к концам. У самца задний конец тела спирально закручен на брюшную сторону. Оплодотворенные яйца овальной формы с толстой многослойной оболочкой. Наружная белковая оболочка крупнобугристая, желто-коричневого цвета. Внутри яйца шаровидный бластомер, занимающий центральное положение. Размеры яйца 50-70 x 40-50 мкм (рис. 21.14.1). Неоплодотворенные яйца сильно вытянуты. Их наружная белковая оболочка тонкая с отдельными, резко выступающими буграми темно-желтого цвета. Такие яйца заполнены полигональными желточными клетками. Размеры неоплодотворенного яйца 50-100 x 40-50 мкм (рис. 22.20.4). Самка аскариды выделяет ежесуточно до 240 тыс. яиц.

**Цикл развития.** Аскарида человеческая паразитирует только у человека. Оплодотворенные яйца вместе с фекалиями выводятся наружу. Во внешней среде развитие происходит при температуре от 13° до 36°, оптимальная температура – 24°-30°, при которой продолжительность развития личинки составляет 16-18 суток. В зависимости от колебаний температуры и влажности сроки могут изменяться (рис. 21.15).

Инвазионное яйцо аскариды проглатывается человеком с невымытыми овощами или ягодами. В кишечнике из яйца освобождается личинка, которая прободает стенку кишки, проникает в кровеносные сосуды и с током венозной крови через печень, правое сердце проникает в легкие. Там личинка проникает в легочные альвеолы, бронхи и трахею, откуда поднимается в глотку и со слюной может быть снова проглочена. Миграция длится около двух недель. Попав повторно в кишечник человека, личинка через 2-2,5 месяца превращается в половозрелую форму. Продолжительность ее жизни – около года. В кишечнике аскариды не прикрепляются, а удерживаются, упиравшись своими концами в стенку кишки. Поэтому они весьма мобильны, иногда могут проникать в печеночные ходы, протоки поджелудочной железы, матку, яичники, желудок и даже через пищевод и глотку в дыхательные пути.

**Патогенное действие, клиника.** У больных аскаридозом отмечаются головная боль, слабость, головокружение, снижение работоспособности и памяти. Аскариды могут быть причиной кишечной непроходимости, обтурационной желтухи.

Мигрирующие личинки аскарид вызывают выраженные аллергические реакции, особенно в легочной ткани по типу бронхопневмоний с резко выраженной эозинофильной инфильтрацией.

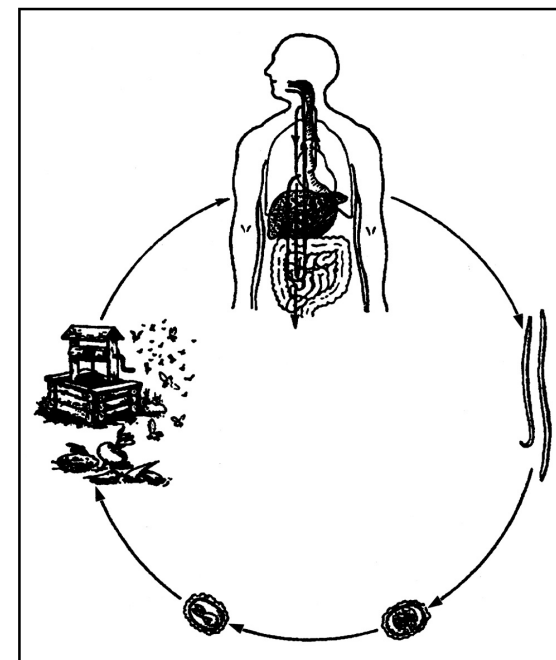


Рис. 21.15. Жизненный цикл *Ascaris lumbricoides* (по А.Ф. Тумка).

**Методы диагностики заболевания.** Ранняя диагностика может быть поставлена на стадии мигрирующих личинок (исследование мокроты, иммунологические реакции, обнаружение лефлеровских «инфильтратов» при рентгеноскопии). Кишечный аскаридоз ставится на основании обнаружения в фекалиях больного яиц гельминтов.

**Профилактика.** Личная профилактика основывается на соблюдении правил личной гигиены (мытьё овощей, фруктов и ягод перед употреблением в пищу, мытьё рук перед едой). Общественная профилактика предусматривает лечение больных, благоустройство туалетов, отказ от использования свежих фекалий человека в качестве удобрений, уничтожение мух как механических переносчиков яиц аскарид, санитарно-просветительную работу.

**ОСТРИЦА (*Enterobius vermicularis*)** – возбудитель энтеробиоза, контагиозного гельминтоза, протекающего с перианальным зудом, диспепсическими расстройствами и невротическими реакциями, чаще наблюдающегося у детей. Паразитирует в нижних отделах тонкого кишечника. Встречается повсеместно.

**Морфология паразита.** Самка острицы достигает в длину около

10 мм, самец – 2-5 мм (рис. 21.13.а). Задний конец тела самца спирально закручен. Питаются острицы содержимым кишечника. Яйца острицы овальной ассиметричной формы, одна сторона выпуклая, другая уплощена, оболочка гладкая, бесцветная, многослойная. Внутри яйца находится зародыш на разных стадиях развития. Размеры: 50-60 x 20-30 мкм (рис. 21.14.7).

**Цикл развития.** Оплодотворенные самки выходят, обычно в ночное время, из кишечника через анальное отверстие и в складках кожи перианальной области откладывают в течение 15-45 минут 10-12 тыс. яиц, вызывая при этом сильный зуд. Отложенные яйца созревают через 6-7 часов. При расчесывании зудящих мест яйца попадают на руки, белье, игрушки. При проглатывании инвазионных яиц из них в кишечнике быстро развиваются взрослые паразиты, продолжительность жизни которых около 1 месяца. Поражаются преимущественно дети, у которых часто наблюдается аутоинвазия.

**Патогенное действие, клиника.** У больных энтеробиозом наблюдается беспокойный сон, ухудшается самочувствие, понижается трудоспособность, иногда бывают нервные расстройства. У школьников снижается успеваемость. В случаях проникновения в червеобразный отросток острицы могут стать причиной аппендицита.

**Методы диагностики заболевания.** Диагноз ставится при нахождении яиц в соскобах с перианальных складок или в отпечатках на липкой ленте, а также при нахождении выползающих остриц из анального отверстия. В испражнениях больных энтеробиозом острицы и их яйца чаще всего отсутствуют.

**Профилактика.** Личная профилактика строится на привитии гигиенических навыков детям. Больным детям на ночь рекомендуется надевать трусики, а взрослым людям, зараженным острицами, перед сном прикладывать к анальному отверстию тампон из сухой ваты. Тогда выползающие острицы откладывают яйца на тампон и не вызывают зуда. Общественная профилактика включает лечение больных, систематическую влажную уборку помещений, стерилизацию белья, игрушек.

**ТРИХИНЕЛЛА (*Trichinella spiralis*)** – возбудитель трихинеллеза, зоонозного биогельминтоза. Половозрелые трихинеллы локализуются в тонком кишечнике животных и человека, залегая между ворсинками, а личинки трихинелл живут в поперечно-полосатой мускулатуре. Трихинеллез распространен повсеместно.

**Морфология и цикл развития паразита.** Самка трихинеллы достигает в длину 2,6-3,6 мм, самец – 1,4-1,6 мм (рис. 21.16).

Хозяевами паразита могут быть различные хищные и всеядные млекопитающие, а также человек. Любое животное, в организме которого живут трихинеллы, является одновременно окончательным и промежуточным хозяином. Половозрелые паразиты живут в тонком кишечнике хозяина 1,5-2 месяца. После копуляции самцы погибают, а самки за время своей жизни отрождают 1,5-2 тыс. живых личинок, после чего также погибают. Личинки пробуравливают стенку кишечника и током крови разносятся по всему организму, но оседают лишь в поперечно-полосатых мышцах (диафрагме, мышцах языка, жевательных мышцах, дельтовидных, икроножных, межреберных и др.) Размер мигрирующей личинки: 10 x 6 мкм. Предельная длина мышечных личинок – 1 мм. Период миграции продолжается от 2 до 6 недель. Проникнув в мышечные волокна, личинка свертывается спирально, через 2-3 недели покрывается оболочкой и через год может подвергнуться обызвествлению. В обызвествленной капсуле личинка может сохранять жизнеспособность многие годы.

Для превращения личинок в половозрелые формы они должны попасть в кишечник другого хозяина. Например, зараженного трихинеллами грызуна могут съесть свинья, кабан, собака, кошка. Трихинеллезные капсулы под действием пищеварительных ферментов растворяются, и личинки в течение 2-3 дней достигают половой зрелости. Человек заражается, употребляя в пищу свинину или мясо диких животных (кабан, бурый и белый медведь и др.).

**Патогенное действие, клиника.** Клиническая картина трихинеллеза характеризуется тремя основными синдромами – лихорадочным, мышечным, отечным, и сопровождается гиперэозинофилией крови. Лихорадка – один из наиболее постоянных симптомов трихинеллеза. Отеки лица и век в сочетании с конъюнктивитом являются постоянным клиническим признаком, что обусловило название болезни – "одутловатка". Отеки возникают внезапно, нарастают в течение 3-5 дней и сохраняются на протяжении 1-3 недель. Миалгии нарастают постепенно вместе с лихорадкой. Больные жалуются на боли в глазах, затылочных, межреберных мышцах, мышцах конечностей. Эозинофилия крови – наиболее постоянный и ранний симптом, проявляющийся уже в инкубационном периоде. Эозинофилия обычно составляет 20-25%, но может достигать 80% и выше. Инкубационный период продолжается от 5 до 40 суток. Длительная инкубация наблюдается при легких и стертых формах трихинеллеза, при среднетяжелых она составляет 2-3 недели, а при тяжелых формах – 6-8 дней.

**Методы диагностики заболевания.** В клинической диагности-



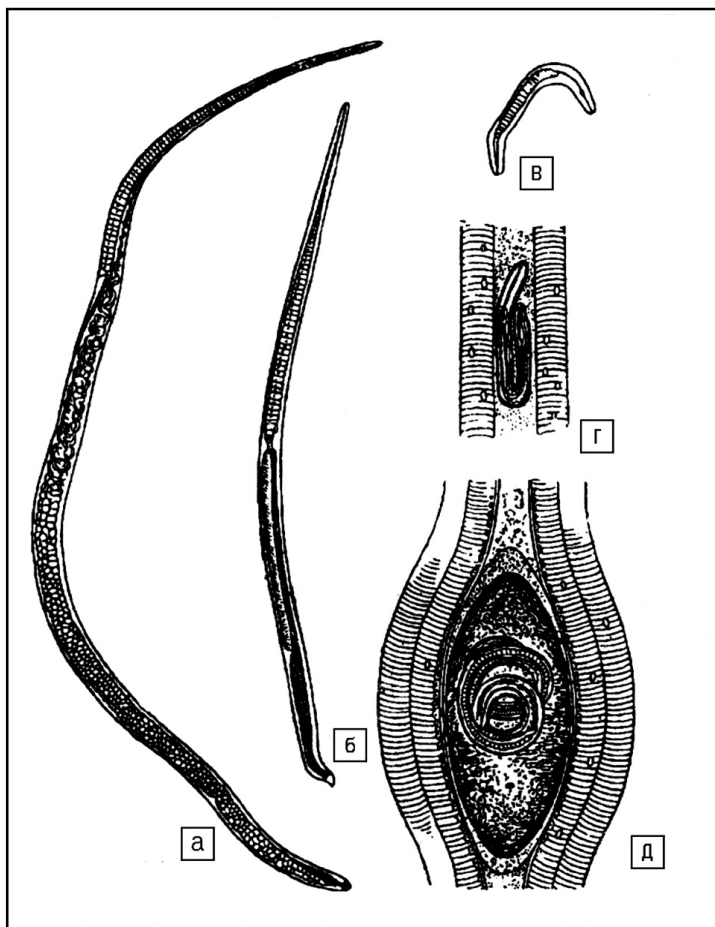


Рис. 21.16. Трихинелла:

а - самка; б - самец; в, г - неинкапсулированная мышечная личинка трихинеллы; д - инкапсулированная мышечная личинка трихинеллы (по П.Б. Гофману-Кадошникову).

ке трихинеллеза важными элементами служат сбор анамнестических данных (употребление в пищу не прошедшего ветеринарный контроль мяса) и наличие у больного типичной симптоматики.

Мясо диких или домашних животных исследуют на наличие в нем личинок трихинелл методами компрессорной трихинеллоскопии или искусственного переваривания.

Для серологической диагностики используют реакции непрямо́й гемагглютинации и иммуноферментного анализа.

Если не установлен источник заражения, прибегают к биопсии дельтовидной или икроножной мышц (не ранее 9-10-го дня болезни). Биоптат исследуют под микроскопом при малом увеличении на наличие личинок трихинелл.

**Профилактика.** Личная профилактика предусматривает обязательную трихинеллоскопию мяса убитых животных (свиньи, кабана, медведя) перед употреблением, тщательную термическую обработку свинины и мяса диких животных. Общественная профилактика включает санитарно-ветеринарный надзор в свиноводческих хозяйствах, обязательную трихинеллоскопию свиных туш на мясокомбинатах, проверку свинины на рынках и др.

## ГЛАВА XXII. МЕДИЦИНСКАЯ АРАХНОЭНТОМОЛОГИЯ

*Арахноэнтомология* – раздел медицинской паразитологии, изучающий значение членистоногих как эктопаразитов, возбудителей и переносчиков возбудителей заболеваний человека.

Членистоногие – самый многочисленный тип животных по количеству входящих в него представителей. Он объединяет свыше 1 млн. видов. Это связано с необычным разнообразием условий существования членистоногих.

Для членистоногих характерны: гетерономная членистость тела, выражающаяся в том, что сегменты имеют разное строение и выполняют различные функции; слияние сегментов в отделы тела (голова, грудь, брюшко); появление членистых конечностей, представляющих собой многоколенный рычаг; обособление мышц и появление поперечно-полосатой мускулатуры; наружный хитинизированный скелет, защищающий тело от внешних воздействий и предназначенный для прикрепления мышц; полость тела – миксоцель, образующаяся за счет слияния в эмбриогенезе первичной и вторичной полостей тела; наличие систем органов (пищеварительной, дыхательной, выделительной, кровеносной, нервной, эндокринной и половой).

Тип делится на три подтипа: Branchiata, Chelicerata, Tracheata, в каждом из которых медицинское значение принадлежит одному классу – Crustacea, Arachnoidea и Insecta соответственно.

Поскольку значение ракообразных невелико (циклопы выступают только в роли промежуточных хозяев для лентеца широкого, ришты,

а крабы и раки – для легочного сосальщика), в названии раздела нашло отражение значение паукообразных и насекомых.

Болезнетворное влияние членистоногих на здоровье человека определяется: значением членистоногих как промежуточных хозяев гельминтов; ядовитым действием на человека; ролью в качестве переносчиков возбудителей инфекций и инвазий; паразитизмом членистоногих за счет человека. Передача возбудителей инфекций и инвазий членистоногими человеку возможны путем специфической или механической инокуляции и контаминации.

## 22.1. КЛАСС ПАУКООБРАЗНЫЕ (ARACHNOIDEA)

Паукообразные – членистоногие, которые приспособлены к обитанию на суше. Для них характерны органы воздушного дыхания. Для паукообразных характерно слияние члеников тела, которые образуют головогрудь и брюшко, а клещи утратили даже это деление.

Тело покрыто хитинизированной кутикулой с гиподермой, имеющей клеточное строение. Производные гиподермы – паутинные и ядовитые железы, расположенные, как правило, у основания хелицер. Для паукообразных характерно наличие шести пар конечностей, из которых первые две пары (хелицеры и педипальпы) приспособлены к захвату и измельчению пищи. Остальные четыре пары – ходильные ноги.

Пищеварительная система приспособлена к питанию полужидкой пищей, глотка выполняет функцию сосательного аппарата.

Дыхательная система представлена листовидными легкими или трахеями, которые открываются наружу особыми отверстиями – стигмами. Легкие паукообразных гомологичны жабрам ракообразных. Трахеи – разветвленные трубочки, которые подходят ко всем органам, где и совершается тканевый газообмен.

Выделительная система представлена видоизмененными мета-нефридиями. У многих видов образуются специальные мальпигиевы сосуды за счет выростов кишечной трубки на границе средней и задней кишок. По ним продукты диссимиляции поступают в заднюю кишку.

Кровеносная система незамкнутая. Наиболее сложно построена у скорпионов и пауков, которые дышат легкими. Она складывается из лежащего на спинной стороне пульсирующего сердца и отходящих от него сосудов, направляющихся к органам. Обратный ток крови к сердцу происходит по лакунам. У клещей кровеносные сосуды частично редуцированы, а иногда исчезает и сердце.

Нервная система имеет вид брюшной нервной цепочки с рядом

ганглиев, от которых отходят периферические нервы. У форм, у которых наблюдается слияние отдельных члеников, происходит объединение и нервных узлов. Для паукообразных характерно наличие 1-6 пар простых глаз.

Паукообразные – раздельнополые животные. Яичники самок расположены в брюшке, а яйцеводы сливаются в единый проток, который открывается в передней части брюшка. Семенники самцов также лежат в брюшке, отходящие от них семяпроводы сливаются и одним отверстием открываются на нижней стороне брюшка. Половой диморфизм резко выражен. У некоторых паукообразных наблюдается живорождение.

Развитие возможно прямое или с метаморфозом.

В классе паукообразных важное медицинское значение принадлежит клещам (Acari). Это обширная группа животных, многие виды которой являются кровососущими, паразитируют на птицах, млекопитающих и человеке, выступая в роли переносчиков возбудителей трансмиссивных заболеваний. Важнейшими семействами отряда Acari являются иксодовые (Ixodidae), аргасовые (Argasidae), чесоточные (Sarcoptidae) и железничные (Demodicidae).

### 22.1.1. КЛЕЩИ – ПЕРЕНОСЧИКИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ТРАНСМИССИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

*Иксодовые клещи* – эктопаразиты млекопитающих и человека, которые обитают в лесах, в зарослях кустарников. Для них характерно слияние головогруды и брюшка в одно целое. Комплекс ротовых органов формируется из пары верхних челюстей, сильно измененных нижних челюстей, которые могут срастаться с нижней губой в покрытый шипиками хоботок, предназначенный для прокалывания кожи хозяина и удерживания самого паразита. От основания хоботка отходят членистые щупики различной формы. Хоботок лежит на переднем конце тела или на передне-нижней его стороне. Совокупность ротовых органов и прилегающих покровов ошибочно называют «головкой». Клещи раздельнополые, у них хорошо выражен половой диморфизм. У самцов дорсальный щиток покрывает всю спину, а у самки он небольшого размера, имеет вид воротничка. Ротовой аппарат виден с дорсальной стороны. Края тела фестончатые. Обычно имеют глаза. Для длительной фиксации на теле хозяина-прокормителя у клещей имеются специальные коготки и присасывательные подушечки на конечностях. Присосавшись к хозяину, иксодовые клещи могут долго (несколько дней) сосать кровь, при этом самки могут

увеличиваться в размерах в 3-4 раза. Самки очень плодовиты, одно-моментно могут откладывать до 17 тыс. яиц. Развитие осуществляется путем неполного метаморфоза (яйцо – личинка – нимфа – имаго). Нимфы не имеют полового отверстия. Переход одной личиночной стадии в другую сопряжен с питанием кровью. Семейство иксодовых клещей включает роды: *Ixodes*, *Dermacentor*, *Hyalomma* и др. Типичными представителями рода *Ixodes* являются собачий и таежный клещи, а рода *Dermacentor* – кощерицы или пастбищные клещи (рис. 22.1).

**Собачий клещ** (*Ixodes ricinus*) имеет овальное тело, на спинной стороне – щиток, который у самцов покрывает всю спинную сторону, а у самок – лишь переднюю часть. Самцы коричневые до 2,5 мм в длину. Голодная самка – коричневая, сытая – желто-красная. Голодная самка до 4 мм в длину, сытая – до 11 мм. Обитают в лесах, кустарниковых зарослях Европы. Собачий клещ поддерживает очаги туляремии среди грызунов, может передавать вирус клещевого энцефалита, риккетсии Ку-лихорадки и болезни Лайма, клещевого североазиатского риккетсиоза.

**Таежный клещ** (*Ixodes persulcatus*) внешне схож с собачьим клещом (рис. 22.1 а, б). Встречается в лесах (тайге) Европы и Азии. Паразитирует на многих видах млекопитающих, птицах. Поддерживает в природе циркуляцию вируса клещевого энцефалита, риккетсий Ку-лихорадки, болезни Лайма, клещевого североазиатского риккетсиоза. Вирус у клещей может передаваться трансвариально.

**Клещи рода *Dermacentor*** имеют глаза, спинной щиток украшен эмалевым рисунком. Встречаются в Европейской части России, Западной Сибири, Забайкалье. Личинки и нимфы клещей питаются только на мелких животных, а взрослые нападают на крупных животных и человека. Виды *Dermacentor pictus* (рис. 22.1 в), *D. marginatus* являются переносчиками возбудителя туляремии, *D. nuttalli* – переносчик вируса Омской геморрагической лихорадки, пятнистой лихорадки скалистых гор.

**Клещи рода *Hyalomma*** – крупные иксодовые клещи (более 5 мм). Имеют глаза. Характерной чертой строения являются очень толстые и длинные ноги. Обитают в степной зоне и в горах субтропических районов Южной Европы. Клещи рода *Hyalomma* способны передавать человеку вирус крымской геморрагической лихорадки.

**Аргасовые клещи** в отличие от иксодовых не имеют дорсального щитка. Ротовой аппарат виден с вентральной стороны. Обычно не имеют глаз. Практически не выражен половой диморфизм. Отсутствуют приспособления для длительного удерживания на теле хозяина, время

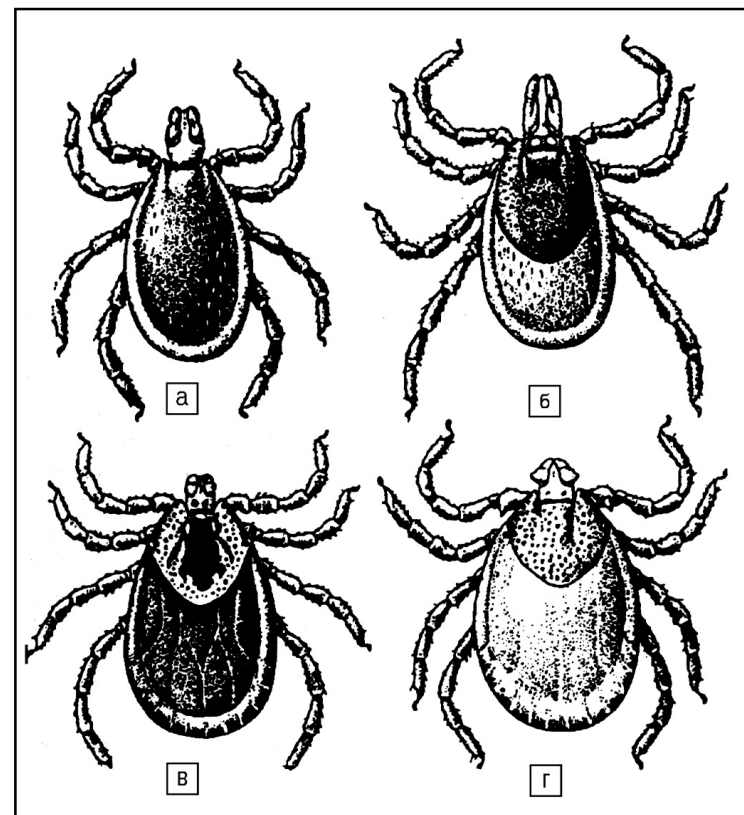


Рис. 22.1. Иксодовые клещи:

а, б - самец и самка *Ixodes persulcatus*; в - самка *Dermacentor pictus*; г - самка *Haemaphysalis concinna* (по Д.В. Виноградову-Волжинскому).

насыщения кровью составляет 3-30 мин. Могут долго голодать. Места обитания – пещеры, норы, сараи, глинобитные постройки. Встречаются в странах с теплым или жарким климатом (Средняя Азия, Иран, Афганистан, Закавказье). Продолжительность жизни более 20 лет.

**Поселковый клещ** (*Ornithodoros papillipes*) – типичный представитель аргасовых клещей, является переносчиком и резервуаром возбудителя клещевого возвратного тифа (спирохета *Borrelia sogdiana*) в природных и антропоургических очагах. Путь передачи – специфическая инокуляция и трансвариально (в течение 1-2 поколений). Попадание спирохет в организм человека происходит не только при укусе, но и непосредственно через кожу из экскрементов и продуктов

выделения клещей. Клещи встречаются в Средней Азии, Западном Китае, Индии, Иране, Ираке, Сирии, Афганистане, Израиле, Иордании, Ливане, южных штатах США, Венесуэле, Колумбии, Мексике, Гватемале, Панаме. Болезнь характеризуется лихорадкой, воспалительными явлениями в дыхательной системе, поражениями центральной нервной системы, которые исчезают спустя 2,5-4 месяца с момента заражения.

### 22.1.2. КЛЕЩИ – ПАРАЗИТЫ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

**Чесоточные клещи** являются внутрикожными паразитами многих видов млекопитающих и человека, возбудителями заболевания чесотки (Scabies). Клещи прогрызают ходы в эпидермисе кожи, в которых самка откладывает яйца. В кожных фолликулах можно найти личинок и нимф. Питаются чесоточные зудни тканевой жидкостью и клетками эпидермиса. При продвижении в толще кожи клещ раздражает нервные окончания, что вызывает нестерпимый зуд. Заражение людей чесоткой происходит при общении с чесоточными больными в банях, через одежду, постельные принадлежности. Человека могут поражать чесоточные клещи лошадей, овец, коз, собак и других животных. Они вызывают характерные поражения кожи, но на человеке живут не долго и почти не размножаются.

*Возбудитель чесотки человека – чесоточный зудень (Sarcoptes scabiei)* распространен повсеместно. Тело овальной формы, покрыто щетинками. Самка достигает в длину 0,4 мм, самец – 0,3 мм (рис. 22.2.а). Конечности резко укорочены, состоят из 6 члеников. Ротовой аппарат адаптирован к прогрызанию ходов в толще эпидермиса. Ежедневно клещи прогрызают ходы длиной 2-3 мм. В них самка откладывает яйца (20 и более за жизнь). Развитие идет путем неполного метаморфоза (яйцо – личинка – I нимфа – II нимфа – имаго) за 12-14 дней. Взрослый клещ живет до 2 месяцев. Заражение происходит только при прямом контакте с больным человеком, когда от него передаются недавно оплодотворенные самки паразита. На человека могут нападать также чесоточные клещи собак, кошек, однако они не способны образовывать ходы в эпидермисе.

Диагностика основывается на извлечении из характерных поражений кожи (полоски грязно-белого цвета) клещей и их микроскопии в капле 50%-го раствора глицерина.

Личная профилактика строится на соблюдении правил личной гигиены, осторожности при общении с животными, а общественная – на выявлении и лечении больных, дезинсекции их одежды, санитар-

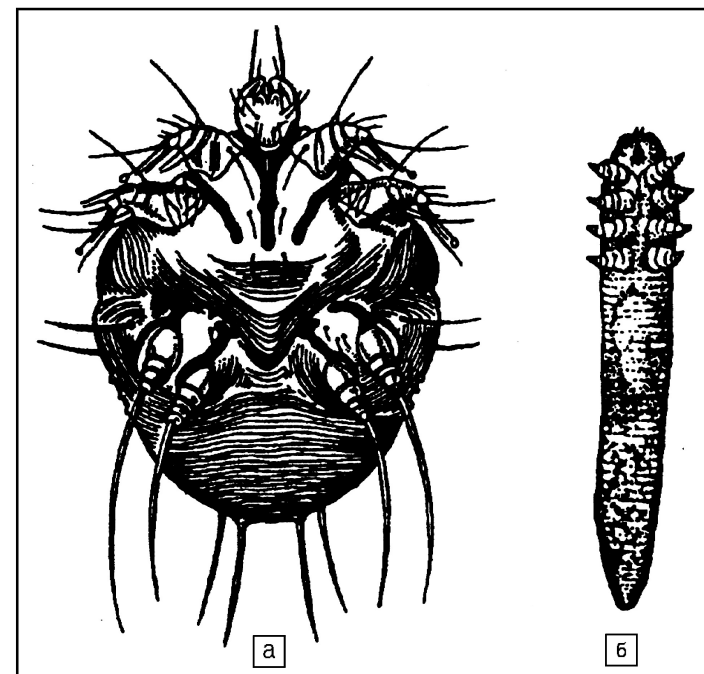


Рис. 22.2. Клещи - внутрикожные паразиты человека:  
а - чесоточный зудень; б - железница угревая (а - по Е.Н. Павловскому; б - С. Berleze).

но-просветительной работе.

**Железничные клещи.** Это мелкие с червеобразным удлинённым телом клещи. Спинной щиток покрывает только переднюю часть спины. Ноги короткие, лапки с двумя коготками. Живут в полостях и протоках сальных желез кожи и волосяных сумках млекопитающих и человека. Типична высокая плодовитость. Возбудители железничной чесотки.

*Железница угревая (Demodex folliculorum)* – мелкий (самка – 0,38 мм, самец – 0,3 мм) внутрикожный паразит человека червеобразной формы, вызывающий заболевание кожи – демодекоз (рис. 22.2.б). Клещи обитают в сальных железах и волосяных фолликулах кожи лица, шеи, плеч, располагаясь головным концом вниз, обычно группами по 4 особи. Могут встречаться у совершенно здоровых лиц, не вызывая симптомов болезни. У ослабленных людей железницы активно размножаются, вызывают закупорку протоков сальных желез, возникно-

вание угрей розового цвета с гнойным содержимым. При присоединении вторичной инфекции на коже появляются гнойные прыщи, называемые угрями. Распространение железницы угревой происходит при личном контакте, пользовании общим полотенцем и бельем.

Диагноз ставится при исследовании под микроскопом содержимого прыща в капле глицерина на предметном стекле.

Личная профилактика демодекоза основывается на соблюдении правил личной гигиены, лечении основных заболеваний, ослабляющих организм, а общественная – на выявлении и лечении больных, санитарно-просветительной работе.

## 22.2. КЛАСС НАСЕКОМЫЕ (INSECTA)

Это высшие беспозвоночные животные, самые многочисленные по числу видов. Тело подразделяют на голову, грудь и брюшко. На голове находятся органы чувств – усики и глаза, сложный ротовой аппарат, строение которого обуславливается способом питания (грызущий, сосущий, колюще-сосущий). Грудной отдел состоит из трех сегментов, каждый из которых несет по одной паре ног. Кроме того, на спинной стороне второй и третий сегменты могут нести по паре крыльев. Брюшко состоит из 6-12 члеников.

Насекомые имеют хитинизированный покров с гиподермой, производными которой являются разнообразные железы (пахучие, восковые, линочные и др.). Мышцы – поперечно-полосатые.

Пищеварительная система начинается ртом, который переходит в ротовую полость, куда открываются протоки слюнных желез. Передний отдел кишечника имеет расширение – зоб. Переваривание и всасывание пищи происходит в средней кишке, которая переходит в заднюю, открывающуюся наружу анальным отверстием.

Органы дыхания представлены трахеями, которые доставляют воздух ко всем тканям и органам.

Органы выделения – мальпигиевы сосуды, жировое тело («почка накопления»). Мальпигиевы сосуды представлены многочисленными трубочками, впадающими в пищеварительный канал на границе средней и задней кишок. Просвет их заполнен кристаллами мочевой кислоты – главным продуктом диссимиляции у насекомых.

Кровеносная система развита слабо и лишена функции переносчика кислорода. Она незамкнутая. Сердце и аорта расположены на спинной стороне.

Нервная система состоит из надглоточного парного ганглия, соединяющегося с подглоточным, от которого вдоль тела по брюшной стороне тянется цепочка парных нервных узлов. Нередко наблюдает-

ся слияние нервных узлов соседних члеников. Глаза у взрослых насекомых фасеточные, но могут быть и простые. Имеются также органы равновесия, вкуса, обоняния и у некоторых – слуха.

Насекомые – раздельнополые животные. Развитие происходит с полным или неполным метаморфозом.

Медицинское значение насекомых обусловлено: во-первых, болевыми ощущениями, возникающими при укусах; во-вторых, местными аллергическими реакциями, развивающимися после укусов; в-третьих, возникновением в местах повреждения кожи вторичных бактериальных инфекций; в-четвертых, ролью насекомых как переносчиков возбудителей различных, особенно, трансмиссивных болезней. Насекомые могут уничтожать урожаи на полях, поедать запасы продовольствия и тем самым лишать миллионы людей пищи, обрекая их на голод.

Класс насекомых включает 34 отряда, медицинское значение имеют тараканы, вши, блохи, двукрылые.

### 22.2.1. ОТРЯД ТАРАКАНОВЫЕ (BLATTOIDEA)

Это древнейшие насекомые, известные с каменноугольного периода. Относятся к домовым паразитам, портят продукты питания, чем наносят экономический ущерб человеку. Известно около 3,5 тыс. видов. В жилище человека встречаются черный (*Blatta orientalis*), рыжий (*Blatta germanica*), египетский (*Polyphaga saussurei*) и американский (*Periplaneta americana*) тараканы. Они ведут ночной образ жизни, являются механическими переносчиками возбудителей различных инфекций и инвазий. Тараканы могут инфицировать продукты питания, перенося на лапках или выделяя с экскрементами возбудителей дифтерии, брюшного тифа, холеры, цисты простейших, яйца гельминтов. Бактерии брюшного тифа, дизентерии выживают в кишечнике таракана в течение 2-4 дней.

Для борьбы с тараканами используют отравленные приманки. Интенсивная дезинсекция только снижает их численность, но не уничтожает полностью. Это обеспечивается слабой чувствительностью тараканов к ядохимикатам, наличием в трахеях специальных клапанов, закрывающихся при наличии в воздухе вредных примесей, широким генетическим полиморфизмом, большой подвижностью и способностью к длительному голоданию.

### 22.2.2. ОТРЯД ВШИ (ANOPLURA)

Это бескрылые, кровососущие, постоянные эктопаразиты человека и животных, имеющие важное эпидемиологическое значение. На людях

могут паразитировать два вида (рис. 22.3): человеческая (*Pediculus humanus* и лобковая (*Phthirus pubis*). Вид Вошь человеческая представлен двумя подвидами: *P. humanus capitis* – головная и *P. humanus humanus* – платяная вши. Платяная вошь живет около 50, головная – около 40 и лобковая – до 30 суток.

Вши – раздельнополые животные. Самка после спаривания откладывает 6-14 яиц (гнид) в сутки. За всю жизнь (1,5 месяца) самки головной и платяной вши откладывают от 140 до 150, а лобковой – до 30 яиц (гнид). Развитие с неполным метаморфозом: яйцо (гнида) – 3 нимфальные стадии – имаго. Весь метаморфоз вши завершается за 25-30 дней. Вши питаются кровью на всех стадиях развития (2-3 раза в сутки по 3-10 минут), голодание – не более 10 дней. При питании вши вводят в ранку слюну, что вызывает зуд, пигментацию кожи. Паразитирование головной или платяной вшей на человеке получило название педикулеза, осложнением которого может быть болезнь бродяг или колтун (*plaga polonica*) – гнойничковое заболевание волосистой части головы, в результате чего под шапкой волос, склеенных в сплошной ком серозными и гнойными выделениями, на голове образуется сплошная гноящаяся рана. Заболевание, вызываемое паразитированием на человеке лобковой вши, называется фтириозом.

Головная и платяная вши могут переносить возбудителя сыпного тифа (*Rickettsia prowazekii*). Наличие риккетсий в крови у больного доказал О.О. Мочутковский опытом на себе. Риккетсии размножаются в желудке вши и выделяются наружу с калом. В организм человека возбудитель вшивого сыпного тифа может попасть двояко: или при сосании крови (специфическая инокуляция), или при расчесывании зудящих мест кожи и втирании возбудителя в ранку (специфическая контаминация).

Платяная и головная вши могут быть также специфическими переносчиками возбудителя вшивого возвратного тифа (*Borrelia recurrentis*). Возбудитель попадает с кровью больного в желудок вши и оттуда в полость тела. Укус вши не заражает здорового человека. Возбудитель передается лишь при раздавливании вши и втирании ее содержимого в кожу путем специфической контаминации, что впервые доказал одесский врач Г.Н. Минх.

Роль лобковой вши в переносе возбудителя инфекционных заболеваний не доказана.

Борьба со вшами проводится на основе тщательного соблюдения личной гигиены (мытьё в бане, смена белья, термическая обработка белья). Из химических средств уничтожения вшей используют спе-

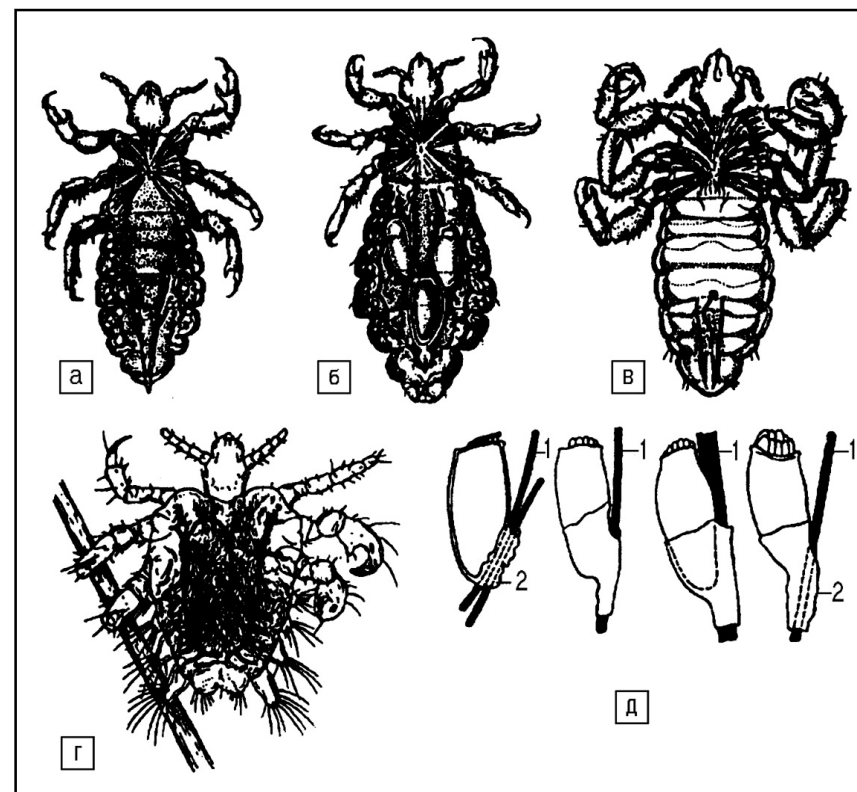


Рис. 22.3. Вши - паразиты человека:

а, б - самец и самка головной вши; в - платяная вошь; г - лобковая вошь (самка); д - яйца (гниды) вшей; 1 - волос; 2 - клеевая масса (по Е.Н. Павловскому).

циальные мази, шампуни. Для уничтожения гнид показана короткая стрижка.

### 22.2.3. ОТРЯД БЛОХИ (PHLEBOTOMES)

Блохи – бескрылые, кровососущие эктопаразиты млекопитающих, птиц и человека. Тело сплющено с боков. Ротовые органы колюще-сосущего типа. Крыльев нет, 3-я пара ног прыгающая (рис. 22.4). Самка откладывает до 450 яиц в трещины пола, норы грызунов. Из яиц развиваются червеобразные личинки, питающиеся разлагающимися органическими веществами. Личинка проходит несколько линек, затем окукливается и превращается в имаго (полный метаморфоз). В зависимости от температуры среды развитие идет от 20 дней

до 1 года. Блохи живут от 2 до 5 лет.

В наиболее известны человеческая блоха – *Pulex irritans*, блохи грызунов – *Xenopsylla cheopis*, *Ceratophyllus fasciatus* и др. Блохи питаются кровью человека, крыс, легко переходят также на другие виды животных. Крысиная блоха живет в норках крыс, человеческая – в трещинах пола, за плинтусами и обоями. Блохи грызунов являются специфическим переносчиком возбудителя чумы. Бактерии чумы, попав в желудок блохи, начинают очень интенсивно размножаться, в результате чего закрывают его просвет полностью. Это состояние называют чумным блоком. При питании блохи на здоровом животном или человеке она, проколов кожу, отгрызает в ранку бактериальный комочек, благодаря чему в кровь поступает большое количество возбудителей. При отсутствии естественных хозяев блохи грызунов могут нападать на человека и при укусе путем специфической инокуляции передавать возбудителя чумы. Кроме того, доказана передача блохами возбудителей туляремии, бруцеллеза вирусов Омской и геморрагической лихорадки, риккетсий блошиного эпидемиологического тифа. Блохи могут быть промежуточным хозяином в цикле развития крысиного карликового цепня.

Борьба с блохами направлена на содержание жилых помещений,

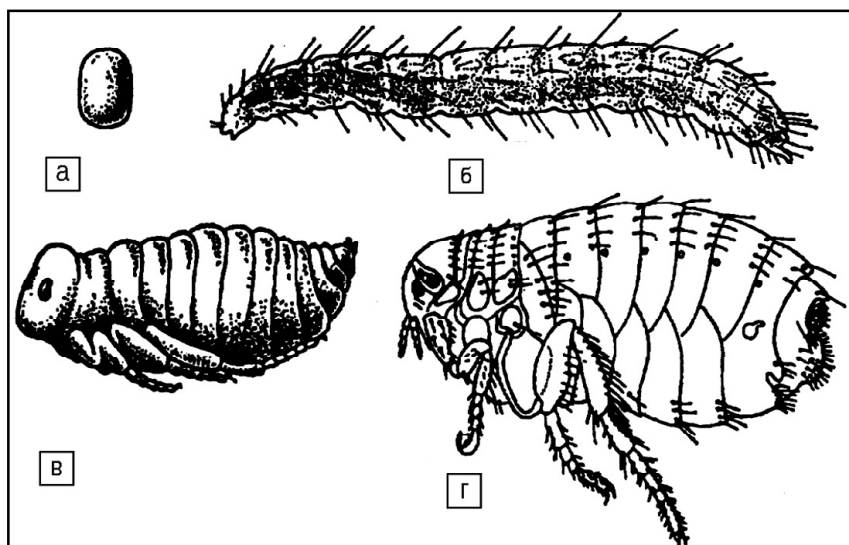


Рис. 22.4. Человеческая блоха:

а - яйцо; б - личинка; в - куколка; г - взрослая блоха (самка) (по Д.В. Виноградову-Волжинскому).

хозяйственных построек в чистоте. Рекомендуется применение инсектицидов и различных средств борьбы с грызунами. Для индивидуальной защиты применяют репелленты, которыми пропитывают одежду и постельное белье.

#### 22.2.4. ОТРЯД ДВУКРЫЛЫЕ (DIPTERA)

Наиболее многочисленный отряд насекомых (свыше 80 тыс. видов), для представителей которых характерно наличие только одной пары крыльев, т.к. вторая редуцирована и представлена жужжальцами – булавовидными придатками, выполняющими роль гироскопического аппарата при полете. Развитие осуществляется с полным метаморфозом (яйцо – личинка – куколка – имаго). У большинства видов самка должна питаться кровью, чтобы следующая кладка яиц могла полностью развиваться в яичниках. Самцы обычно питаются нектаром растений, исключение составляют только самцы мух це-це и осенней жигалки, которые питаются кровью.

В зависимости от строения антенн (усиков) двукрылых делят на два подотряда: Длинноусые, включающий семейства комаров, мошек, мокрецов и москитов, и Короткоусые, куда относят слепней, настоящих мух, серых и мясных мух, оводов и др.

**Комары (Culicidae)** – кровососущие насекомые. Тонкий хоботок самок может проникать непосредственно в капилляры. Многие виды питаются кровью на закате солнца, ночью или на рассвете. Личинки комаров развиваются в воде, получая кислород через дыхательный сифон, прикрепляющийся к поверхности воды. В семействе комариных выделяют три важнейших рода – *Anopheles*, *Culex*, *Aedes*, распространенных повсеместно (рис. 22.5).

Яйца комаров *Anopheles* отличаются от яиц *Culex* и *Aedes*. *Anopheles* откладывают яйца вразброс на поверхности воды. Каждое яйцо окаймлено вогнутым пояском и снабжено плавательными камерами. Яйца *Culex* не имеют пояска и камер, откладываются на поверхность воды кучками. Яйца *Aedes* откладываются на сырую землю у пересыхающих водоемов, реже – на поверхность воды кучками или вразброс.

Личинки *Anopheles* имеют одну пару дыхательных отверстий на предпоследнем членике и располагаются на воде горизонтально. Личинки *Culex* и *Aedes* имеют дыхательный сифон в виде трубки на предпоследнем членике и располагаются в воде под углом, прикрепляясь сифоном.

У куколок *Anopheles* дыхательные трубки конической формы, а у *Culex* – цилиндрической.

У половозрелых комаров имеются различия в строении придатков

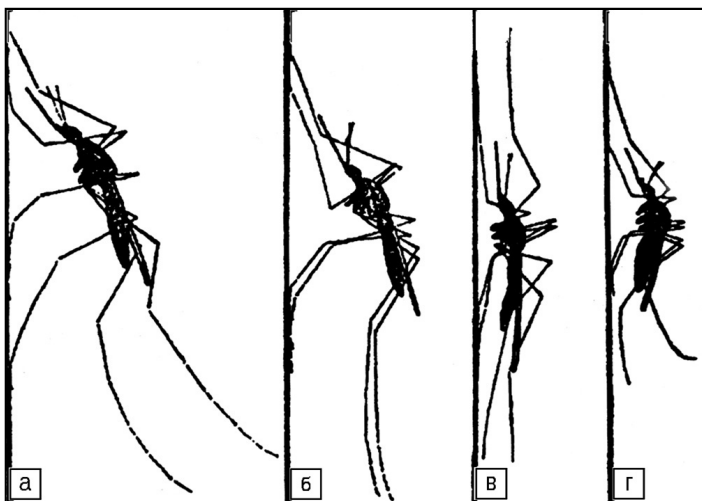


Рис. 22.5. Посадка комаров на отвесной поверхности:

а - *Anopheles maculipennis* (норма); б, в - тоже на зимовке; г - *Culex pipiens* (норма)  
(по Е.Н. Павловскому).

головы, окраске крыльев и посадке. У самок *Anopheles* нижнечелюстные щупики по длине примерно равны хоботку, тогда как у *Culex* – в несколько раз короче хоботка. У самцов *Anopheles* нижнечелюстные щупики имеют булабовидные утолщения на конце и по длине равны хоботку, тогда как у *Culex* булабовидные утолщения отсутствуют, и щупики длиннее хоботка. У *Anopheles* в средней части крыла имеются темные пятна, которых нет у *Culex*. Комары *Anopheles* при посадке держат брюшко приподнятым под углом к поверхности, тогда как у комаров *Culex* тело при посадке согнуто, брюшко наклонено к субстрату или параллельно ему.

Комары рода *Anopheles* являются окончательными хозяевами и специфическими переносчиками для возбудителя малярии – малярийного плазмодия. Передача возбудителя человеку осуществляется путем специфической инокуляции. Ротовой аппарат самки колюще-сосущего типа (питание кровью), у самца – сосущий ротовой аппарат (питание растительными соками). Комары рода *Anopheles* обитают близ жилища человека (нежилые постройки, вблизи водоемов). С наступлением сумерок начинается их лет. Самки начинают пить кровь после спаривания, без этого яйца в их теле не развиваются. Время сосания 0,5-2 мин., после чего летят в затемненные места, где сидят 2-12 суток, переваривая пищу. Весной и летом после однократного

сосания крови в теле формируются яйца. После созревания яиц самка мигрирует к водоему, откладывая яйца на лету или же садясь на водяные растения. Осенью выпитая кровь идет у самки на образование жирового тела, и яйца не развиваются. Это позволяет самке перезимовать в подвалах, погребах, где нет сквозняков. Весной 1-ю кладку яиц производят перезимовавшие самки. После сосания крови значительно позже откладывают яйца весенние и летние самки. Отложив яйца, самки вновь летят на поиски пищи (за сезон может быть несколько кладок). Комары рода *Anopheles* являются в тропических регионах также специфическими переносчиками возбудителей лимфатических филяриозов (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*).

Комары рода *Culex* выступают в роли специфического переносчика вирусов японского энцефалита, энцефалита Западного Нила, а также возбудителей вухерериоза и бругиоза.

Комары рода *Aedes* поддерживают циркуляцию в природных очагах вируса желтой лихорадки, лихорадки денге, лихорадки о-ньонг-ньонг, возбудителей филяриозов (бругиоза, вухерериоза).

Для индивидуальной защиты человека от укусов комаров применяют репелленты, механические средства (сетки, марлевые пологи). Борьба с комарами наиболее результативна в отношении водных стадий жизненного цикла – личинок и куколок, для чего применяют засыпку карьеров, каналов со стоячей водой. Возможна обработка ядохимикатами отдельных водоемов с большим содержанием личинок и куколок, а также мест массовых скоплений половозрелых стадий комаров (скотные дворы, сарай). Эффективны и биологические меры борьбы в сочетании с гидромелиоративными. Так, в Закавказье удалось снизить численность комаров за счет мелиорации и разведения рыб гамбузий, питающихся преимущественно личинками двукрылых.

**Настоящие мухи (*Muscidae*)** – крупные короткоусые насекомые, размеры тела которых колеблются от 6-8 до 18 мм. Развитие происходит с полным превращением. Только самки мухи це-це живородящи, они рожают периодически по одной личинке, которая сразу окукливается, углубляясь в почву. Через 3 недели появляется имаго. Местом выплода мух служат пищевые отбросы, гниющие фрукты, овощи, навоз животных. Типичными представителями настоящих мух являются комнатная муха (*Musca domestica*), базарная муха (*Musca sorbens*), домовая муха (*Muscina stabulans*), муха жигалка (*Stomoxys calcitrans*), мухи це-це (*Glossina palpalis*, *G. morsitans*).

Настоящие мухи выступают в роли неспецифических, механических переносчиков возбудителей желудочно-кишечных инфекций (ди-



зентерии, брюшного тифа, холеры), туберкулеза, проказы, дифтерии, а также яиц гельминтов и цист простейших. Муха жигалка, мухи це-це являются кровососущими (и самка, и самец). Муха жигалка может участвовать в распространении зоонозных инфекций (туляремии, чумы, сибирской язвы, бруцеллеза). Мухи це-це выступают в роли специфических переносчиков возбудителей африканского трипаномоза.

**Серые мясные мухи (*Sarcophagidae*)** представлены серой мясной мухой, вольфартовой мухой и другими видами. Это крупные (9-24 мм), живородящие насекомые, имеющие на теле характерные полосы, шашечный рисунок, темные пятна. Личинки способны к передвижению внутри организма. Окукливание происходит во внешней среде, и взрослые формы ведут свободный образ жизни. Распространены повсеместно. Развитие серой мясной мухи происходит на трупах животных, реже – в экскрементах человека.

Личинки вольфартовой мухи развиваются в ранах и полостях тела животных и человека, чем вызывают тяжелые повреждения тканей и органов. Серые мясные мухи могут быть переносчиками возбудителей желудочно-кишечных инфекций, а личинки – возбудители миазов.

Для профилактики тканевых миазов применяют репелленты.

## ГЛАВА XXIII. ЯДОВИТОСТЬ ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ КАК ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ ФЕНОМЕН

Среди грибов, животных и растений, обитающих на Земле, имеется немало видов, которые принято называть ядовитыми. Однако ядовитость как универсальное явление в живой природе надо рассматривать шире, ибо это один из важнейших механизмов в борьбе за существование. Яды, вырабатываемые живыми организмами, используются последними в межвидовых взаимодействиях. Вещества, участвующие в этих взаимодействиях и приносящие пользу организму-продуценту, называются алломанами. К их числу относят яды, вырабатываемые грибами – микотоксины, растениями – фитотоксины и животными – зоотоксины.

Экологический подход к проблеме ядовитости – это прежде всего подход общебиологический, позволяющий связать воедино особенности биологии данного вида животного или растения со спецификой химической структуры и механизма действия вырабатываемых ими ядов. Несмотря на успехи в области изучения мико-, фито- и

зоотоксинов и продуцирующих их организмов, число экспериментально изученных видов токсинов невелико. В отличие от животных подавляющее число растений используют алломаны исключительно с целью защиты от животных-фитофагов. Традиционный взгляд на ядовитые растения ограничивается только видами, опасными для человека, домашних и сельскохозяйственных животных. В разряд ядовитых попадает сравнительно небольшое число видов, причем многие из них относятся к лекарственным растениям. В действительности же растения, относительно безвредные для человека, могут стать токсичными для насекомых, птиц или рыб. Даже приблизительный список растений, обладающих инсектицидными свойствами, насчитывает свыше 1000 видов, большая часть которых остается малоизученной.

### 23.1. ЯДОВИТЫЕ ГРИБЫ

В природе насчитывается свыше 80 тыс. грибов. В Беларуси встречается около 1000 видов только высших грибов.

Отравление грибами происходит за счет ядовитых метаболитов – микотоксинов, которые попадают в организм при приеме пищи, употреблении лекарственных препаратов (спорынья) или самолечении (мухомор, бледная поганка).

По морфологическим признакам грибы подразделяют на микромицеты и макромицеты. Макромицеты – сборная группа высших грибов, различающихся по своему систематическому положению, микромицеты – все остальные грибы, имеющие микроскопические размеры.

Несмотря на бытующее мнение о смертельной ядовитости преимущественно макромицетов, в токсикологическом отношении наиболее опасными и многочисленными по видовому составу являются микромицеты, вызывающие тяжелейшие пищевые отравления.

Среди микроскопических грибов наиболее известны **аспергиллы**, продуцирующие афлотоксины, которые избирательно поражают печень и ингибируют синтез белка, вызывая образование очагов некроза. При остром отравлении афлотоксин В<sub>1</sub> вызывает развитие очагов некроза в миокарде, легких, почках и селезенке. Отравление наступает при употреблении в пищу загрязненных продуктов. Основные симптомы отравления: вялость, отсутствие аппетита, нарушение координации движений, судороги, парезы, потеря массы тела и др. Специфическими симптомами острого афлотоксиноза являются множественные геморрагии, отеки, водянка, в некоторых случаях развитие желтухи коагулопатии.

Микромицеты *рода Fuzarium* продуцируют более 40 микотоксинов, относящихся к сесквитерпенам. Трихотеценовые микотоксины ингибируют синтез белка и нуклеиновых кислот, повреждают лизосомы эпителиальных и кроветворных клеток, вызывая их некроз. Типичным является отравление «пьяным хлебом», которое вызывается в результате загрязнения зерна и муки *Fuzarium graminearum*. Через 30–60 мин. появляется рвота, боли в животе, понос, слабость, чувство тяжести в конечностях, скованность походки. Через сутки отмечаются сильные головные боли, головокружение. При длительном употреблении «пьяного хлеба» наблюдаются истощение, потеря зрения, нарушение психики.

Гриб *спорынья* поражает более 150 видов дикорастущих и культурных злаков. В склероциях спорыньи содержатся микотоксины эрготамин, эргозин и др., которые при отравлении вызывают спазм гладкой мускулатуры кровеносных сосудов и матки, снижают действие адреналина и серотонина, обладают галлюциногенным действием, способны стимулировать дыхательный центр, снижать артериальное давление. Отравления возникают при попадании склероциев спорыньи вместе с зерном, мукой. При содержании в зерне более 2% склероциев возможно развитие массовых отравлений. Основные симптомы отравления спорыньей могут появляться в 2-х формах: гангренозной («антонов огонь») и конвульсивной («злые корчи»). Основные симптомы отравления при гангренозной форме: острые боли и чувство жжения в конечностях; развитие сухой гангрены (вплоть до отторжения мягких тканей или целых конечностей – в местах суставных сочленений). Основные симптомы отравления при наиболее тяжелой конвульсивной форме: психические расстройства, возникающие через 2–3 недели, в тяжелых случаях на третьи сутки; тошнота, рвота, понос, спазмы, боли в животе; бессонница, оглушенность, трансформирующаяся в психомоторное возбуждение с делирием, напоминающим алкогольный; болезненные топические судороги чередуются с эпилептиформными припадками.

Первая помощь при отравлении микотоксинами включает промывание желудка взвесью активированного угля в 2% растворе натрия гидрокарбоната, дачу солевых слабительных.

Профилактика микотоксикозов предусматривает контроль за состоянием пищевых продуктов; изъятие пищевых продуктов, подозреваемых на загрязненность микотоксинами. Нельзя забывать, что микотоксины являются химически высокостабильными соединениями и термическая обработка продуктов не приводит к их инактив-

ации.

Макромицеты принято разделять на съедобные, условно съедобные, практически несъедобные и ядовитые с подгруппой смертельно ядовитых.

**Съедобные грибы** можно употреблять в пищу без особой кулинарной обработки (белый гриб, подберезовик, подосиновик, моховик и др.). Съедобные грибы богаты витаминами: в их плодовых телах обнаружены витамины А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, С, Д и РР.

**Условно съедобные** – грибы, которые после соответствующей кулинарной обработки пригодны в пищу (сморчки, строчки, валуй, свинушка тонкая, сатанинский гриб, навозник серый и др.). Строчок обыкновенный содержит гельвелловую кислоту, обладающую гемолитическим и гепатотропным действиями (рис. 23.1.а). Гельвелловая кислота может быть достаточно легко обезврежена при переходе в отвар при варении или длительной сушке (1,5–2 месяца). Летальный исход при употреблении строчка обыкновенного наблюдается в 30 % случаев. Свинушка тонкая содержит ряд довольно опасных токсинов, в том числе мускарин, накапливает канцерогенные соединения и особые белковые антигены, изменяющие состав крови (рис. 22.1.б). Сбор ее запрещен санитарными правилами.

**Практически несъедобные грибы** не употребляются в пищу (калоцера слизистая, телефоры, рогатики, желчный, перечный грибы и др.).

К **ядовитым грибам** относятся ложные опята, ложные лисички, паутинники, говорушки, волоконницы, зонтики, желтый шампиньон и др. (рис. 23.1.в, г).

К **смертельно ядовитым грибам** относятся бледная поганка, мухоморы и др. (рис. 23.1.д, е).

В теле *бледной поганки* содержатся 2 группы микотоксинов: аманитины – более ядовитые, но медленнее действующие, и фаллоидины. Последние действуют преимущественно на печень, поражая эндоплазматический ретикулум и клеточное ядро гепатоцитов, фаллолизин вызывает лизис гепатоцитов и клеток крови. Отравление наступает при ошибочном употреблении бледной поганки в пищу (нормальный вкус). Термическая обработка не устраняет токсического действия. Для отравления достаточно съесть половину или треть одного гриба. Спустя 1–2 суток появляется неукротимая рвота, кишечные колики, боли в мышцах, неутолимая жажда, холероподобный понос (часто с кровью), возможно появление желтухи и увеличение печени, пульс слабый, нитевидный, артериальное давление понижено, наблюдается потеря сознания. В результате токсического гепатита и

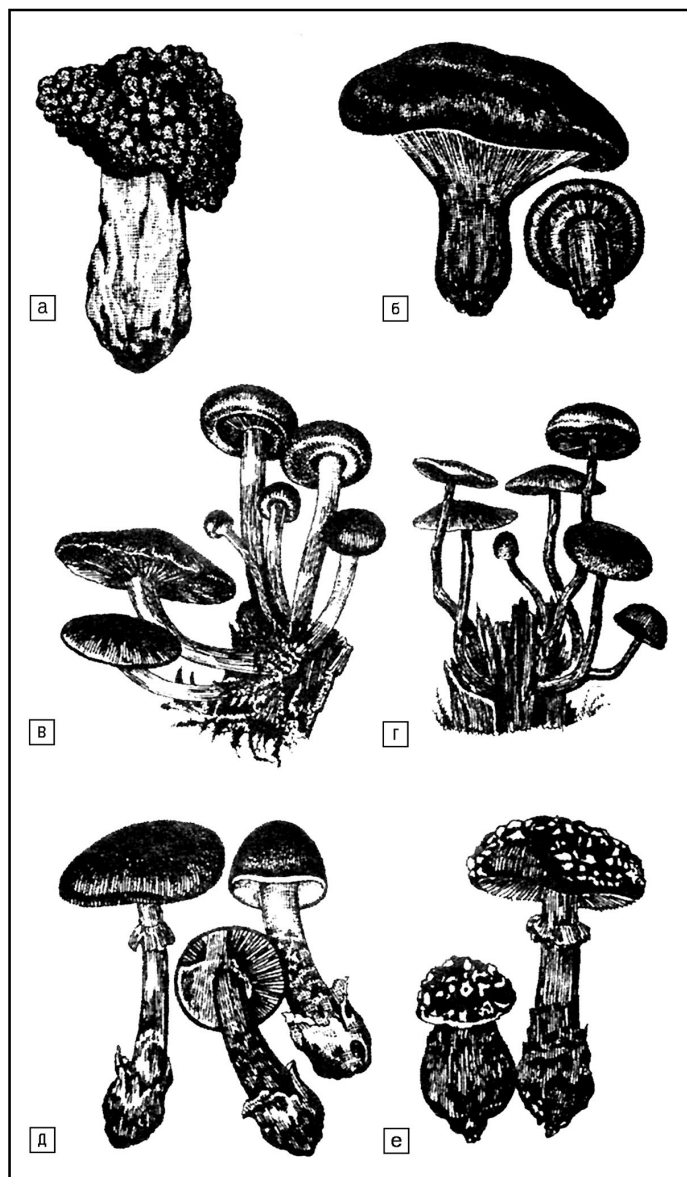


Рис. 23.1. Ядовитые макромикеты:

а - строчок обыкновенный; б - свинушка тонкая; в - ложноопёнок кирпично-красный; г - ложноопёнок серно-жёлтый; д - бледная поганка; е - мухомор пантерный (по Б.А. Орлову и соавт.).

острой сердечно-сосудистой недостаточности в большинстве случаев наблюдается летальный исход.

*Мухоморы* (красный, пантерный) содержат мускарин, мускаридин, холин, бетаин и другие яды. Токсичность, в основном, определяется действием мускарина и мускаридина, стимулирующих М-холино-реактивные системы вегетативной нервной системы. Основные симптомы отравления развиваются через 30-40 мин (реже через 2 ч.): тошнота, рвота, боли в животе, повышение пото- и слюноотделения, слезотечение, одышка; сужение зрачка; при тяжелой форме – понос, слабость, снижение артериальное давление, нарушение сердечного ритма, судороги, возможен коллапс и коматозное состояние.

Первая помощь при отравлениях макромикетами включает промывание желудка активированным углем, дачу солевых слабительных, назначение 1% раствора перманганата калия. При необходимости – искусственное дыхание.

Во избежание сильного воздействия на желудочно-кишечный тракт и печень клетчатки грибов и едких экстрактивных веществ не рекомендуется употреблять в пищу грибы без предварительной термической обработки. Нежелательна засолка грибов холодным способом. Запрещается торговля солеными грибами, представляющими смесь из разных видов.

Проблема отравления человека не только ядовитыми, но и съедобными грибами приобретает в настоящее время первостепенное значение. Это связано в том, что человек может использовать в пищу старые съедобные грибы, в которых при разложении могут образовываться ядовитые продукты. Представляет опасность для человека и сбор грибов в кустарниках у дорог с интенсивным движением транспорта. В съедобных грибах могут накапливаться соли тяжелых металлов, выбрасываемых с выхлопными газами при движении транспорта.

## 23.2. ЯДОВИТЫЕ РАСТЕНИЯ

В современной литературе ядовитыми растениями принято считать те, которые вырабатывают фитотоксины, даже в незначительных количествах вызывающие смерть человека и животных. Однако в таком определении содержится известная мера условности. Например, клевер при произрастании в условиях мягкой зимы (с изотермой января выше  $+5^{\circ}\text{C}$ ), накапливает в молодых побегах значительные количества цианогенных гликозидов. Таким образом, клевер защищается от уничтожения улитками, проявляющими раннюю активность в условиях мягкой зимы. В противном случае

растение не могло бы противостоять объеданию, так как ростовые процессы у него в то время замедлены. Летом интенсивное нарастание побегов делает невозможным истребление клевера улитками. Поэтому подобного механизма токсической защиты уже не требуется.

Растительные яды с давних пор использовались в качестве лечебных и профилактических средств при многих заболеваниях. Современные научные фармакопеи советуют более осторожно относиться к целебному действию фитотоксинов, вызывающих множество побочных эффектов, особенно при передозировке.

Из многочисленных представителей флоры на долю ядовитых растений приходится не более 1000 видов, большую часть их которых составляют покрытосеменные. В основном, это растения южных областей и высокогорий. При этом аридная флора содержит до 70% от общего числа родов ядовитых растений.

Существуют различные классификации ядовитых растений, основанные на специфике состава или токсичного действия биологически активных веществ. Среди ядовитых растений выделяют: безусловно ядовитые растения, с подгруппой особо ядовитых, и условно ядовитые (токсичные лишь в определенных местообитаниях или при неправильном хранении сырья, ферментативного действия грибов, микроорганизмов). К ядовитым растениям относятся Багульник болотный, Белокрыльник болотный, Болиголов крапчатый, Ландыш майский, Лютик ядовитый, Мак снотворный и др.

Группа особо ядовитых растений включает Белену черную, красавку, Дурман обыкновенный, Бузину травяную, Вех ядовитый, Волчник обыкновенный и др.

### **23.2.1. ЯДОВИТЫЕ ОРГАНЫ РАСТЕНИЙ**

Растительные токсины могут концентрироваться как во всех частях растений, так и в специализированных органах. Известны также примеры узкой локализации фитотоксинов. Например, в семядолях плодовых многих розоцветных содержится придающий им горький вкус амигдалин, при распаде которого образуется синильная кислота с характерным запахом «горького миндаля». Наличие ее в семядолях способствует защите ювенильных проростков миндаля, персика, абрикоса, сливы, вишни от поедания животными. Кроме того, амигдалин присутствует в плодах черемухи и лавровишни, яблони, рябины и др.

Сезонность содержания токсических веществ определяется особенностями функционирования различных органов растений в течение годового цикла. В запасующих подземных органах максимум

токсинов сосредоточено в период зимнего покоя, а в надземных частях – в период цветения. У некоторых растений ядовиты незрелые плоды и семена (мак, горчица, паслен, крушина ломкая). Однако большинство плодов наиболее токсично после созревания.

Токсические свойства одних и тех же растений различны по воздействию на различные группы животных. Так, сильно токсичные для человека белладонна и дурман совершенно безвредны для грызунов, псовых, кур, дроздов и других птиц, но вызывают отравления уток и цыплят. Ядовитые ягоды ландыша не вызывают отравления лисиц и используются многими псовыми для освобождения от гельминтов.

Ядовитые растения являются причиной большинства случаев отравления человека и животных. Особо следует выделить отравления детей, поедающих привлекательные плоды, корешки, луковицы, стебли. Как особую форму следует рассматривать так называемые лекарственные отравления при неправильном применении и передозировке препаратов ландыша, наперстянки, адониса, валерианы, чемерицы, лимонника, женьшеня, красавки, аконитов, папоротника мужского и др. Реже токсическое воздействие оказывает вдыхание ядовитых выделений (дистанционное отравление багульником, ясенцем, рододендронами, хвойными и др.). При непосредственном контакте с многими растениями (крапива, борщевик, молочай, болиголов, волчье лыко, рута, туя и др.) могут возникать контактные повреждения кожи и слизистых, протекающих по типу сильных аллергических реакций. Иногда отравление растительными продуктами связано с употреблением в пищу меда, загрязненного ядовитой пылью растений (багульники, рододендроны, лавровишни, волчье лыко, вороний глаз и др.), а также молока и мяса после поедания животными токсических растений (лютиковые, эфедра, тисс, маковые, безвременник и др.).

### **23.2.2. ЯДОВИТЫЕ ВЕЩЕСТВА И МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ**

Яды растений в зависимости от химической природы соединений различаются и относятся к разным группам, важнейшими из которых являются следующие.

*Алкалоиды* – азотсодержащие органические основания, в подавляющем большинстве с гетероциклической структурой. Избирательность действия алкалоидов на различные системы и органы человека позволяет использовать их в качестве лекарства. Алкалоиды – обычно бесцветные кристаллические соединения, горькие на вкус и прак-

тически нерастворимые в воде, но хорошо растворимы в органических растворителях (эфире, хлороформе, бензоле). Соли алкалоидов, напротив, хорошо растворимы в воде, но не растворяются в органических растворителях. Наиболее известные алкалоиды – никотин, морфин, эфедрин, колхицин и др.

*Органические кислоты* играют исключительно важную роль в обмене веществ в растении. Используются в синтезе аминокислот, сапонинов, алкалоидов, стероидов и др. Выделяют следующие их группы: алифатические, ароматические и ациклические органические кислоты. Среди алифатических кислот известны муравьиная, уксусная, изовалериановая, обладающие резким запахом. Яблочная и лимонная кислоты присутствуют во всех растениях. Из ароматических кислот следует указать бензойную, входящую в состав эфирных масел, балзамов; галловую кислоту, присутствующую в дубильных веществах, и кофейную кислоту. Ациклические кислоты представлены хинной и шимкиновой, которые содержатся в чернике, клюкве, кофе.

*Липиды* – это разнородная группа веществ, растворимых в органических растворителях. В состав липидов входят жиры, фосфолипиды, стерины, воска и др. Жидкие масла делят на 3 подгруппы: невысыхающие (оливковое, миндальное, касторовое), полувывсыхающие (подсолнечное, хлопковое, кукурузное) и высыхающие (льняное, конопляное). Невысыхающие жиры применяются для приготовления инъекционных растворов половых гормонов, камфары, как слабительные. Полувывсыхающие жиры используются для приготовления мазей, масляных экстрактов; кукурузное масло применяется для профилактики атеросклероза. Высыхающие жиры находят применение для приготовления мазей для лечения ожогов, являются сырьем для синтеза простогландинов.

*Терпеноиды* – кислородсодержащие производные терпенов, углеводородов, состоящих из изопреновых единиц ( $C_5H_8$ ), связанных, как правило, «голова к хвосту». Терпеноиды эфирных масел оказывают асептическое и спазмолитическое действие. Эфирные масла часто применяют как отхаркивающее средство. Они обладают противоопухолевым и цитотоксическим эффектами. Противоопухолевая активность присуща кукурбитацинам, содержащимся в виде гликозидов в представителях семейств Тыквенные, Крестоцветные и Норичниковые.

*Стероидные (сердечные) гликозиды* – производные циклопентанпергидрофенантрена. Делятся на 2 группы: карденолиды и буфадиенолиды. Наибольшее число видов растений, содержащих сердечные гликозиды, относятся к семействам лютиковых, крестоцветных, ли-

лейных, норичниковых и др. Сердечные гликозиды обладают кардиотоническим действием, усиливают возбудимость и сократимость миокарда, но в больших дозах являются сердечными ядами. Карденолиды и буфодиенолиды встречаются также у животных и входят в состав яда жаб.

*Сапонины* встречаются в виде стероидов, содержащих 27 углеродных атомов в молекуле. Водные растворы сапонинов при встряхивании образуют устойчивую пену. Сапонины обладают жгучим горьким вкусом, вызывающим раздражение слизистых оболочек и рефлекторное возбуждение рвотного центра, усиливают секрецию бронхов. Сапонины почти не всасываются в пищеварительном тракте, но, попадая в кровь, вызывают паралич центральной нервной системы и гемолиз эритроцитов.

*Флавоноиды* – фенольные соединения, объединенные общим структурным составом  $C_6 - C_3 - C_6$ . Флавоноиды представляют кристаллические соединения белого (катехины), желтого (флавоны), оранжевого (халконы), фиолетового (антоцианы) и других цветов. Большинство флавоноидов встречается в виде разнообразных гликозидов и обладают широким спектром биологического действия (противо-лучевым, антиоксидантным, противоопухолевым, спазмолитическим, гипотензивным, эстрогенным и др.).

*Дубильные вещества, или танины*, – высокомолекулярные полифенолы. Содержатся во многих растениях, особенно в двудольных (бобовых, миртовых, розоцветных). В процессе дубления происходит химическое взаимодействие фенольных групп танинов с молекулами коллагена, в результате чего белки приобретают устойчивость к воздействию влаги и микроорганизмов. Танины обладают вяжущим, бактерицидным и дубильным действием.

*Кумарины* – кислородсодержащие гетероциклические соединения, производные бензол-альфа-пирона. Широко распространены в растениях (более 200 соединений). Кумарины обладают спазмолитическим, антикоагулянтным, коронарорасширяющим и фотосенсибилизирующим действием. Дикумарин – антагонист витамина К.

*Антрохиноны* – группа антраценовых производных, которые представлены антрохеноном или его восстановленными формами. Многие антрогликозиды усиливают перистальтику толстого кишечника, что обуславливает их слабительное действие (лист сенны, кора и плоды крушины ломкой). Некоторые производные антрохинонов вызывают снижение уровня гемоглобина и эритроцитов в крови, нарушают функцию печени и почек.

### 23.2.3. ЯДОВИТЫЕ ВОДОРΟΣЛИ

Ядовитые свойства водорослей установлены сравнительно недавно у представителей динофитовых, а также золотистых, зеленых и сине-зеленых водорослей (цианобактерий). Сине-зеленые водоросли способны накапливать и продуцировать альготоксины. Установлено, что причиной массовых отравлений на побережьях акваторий являются сложнейшие пищевые цепи, первоначальным звеном которых служит фитопланктон. Альготоксины водорослей аккумулируются в водной экосистеме. Вторым звеном в цепи аккумуляции и передачи альготоксинов служат моллюски и рыбы, далее присоединяются наземные теплокровные животные и человек. Определенную опасность представляет загрязнение альготоксинами источников водоснабжения и водозаборов. Отравление может произойти при купании во время «цветения» воды.

Отравление сине-зелеными водорослями может протекать в нескольких клинических формах. При желудочно-кишечной форме отмечаются тошнота, боли в желудке, спазмы в кишечнике, рвота, понос, головная боль, боли в мышцах и суставах. При кожно-аллергической форме отмечаются дерматит, зуд, гиперемия слизистых глаз, реакции со стороны дыхательных путей по типу бронхиальной астмы.

При поверхностном контакте кожи с водорослями необходимо провести тщательное ее обмывание. Для профилактики отравлений рекомендуется продолжительное кипячение воды, фильтрация ее через активированный уголь, озонирование (на водопроводных станциях), постоянный гидробиологический контроль качества воды.

### 23.2.4. ЯДОВИТЫЕ ВЫСШИЕ РАСТЕНИЯ

Среди всех представителей растительного мира наибольшая часть ядовитых растений относится к цветковым растениям. Выделяют ядовитые плауны и хвощи, папоротники, голосеменные и покрытосеменные растения.

**Плауны** – вечнозеленые многолетние травы, реже полукустарники. Медицинское значение имеет плаун баранец (*Licopodium silago*) – вечнозеленый травянистый многолетник высотой 10 – 20 см. Ядовитая надземная часть растения. Содержит токсические алкалоиды: селлагин, клаватин, липокодин, никотин, которые обладают нейротропным действием. Селлагин суживает зрачок, в токсических дозах вызывает рвоту, понижает мышечный тонус, угнетает дыхание. Отравление наступает при поедании травы (жевании детьми). Основные

симптомы отравления: тошнота, рвота, головная боль, чувство онемения языка, тяжести во всем теле. В тяжелых случаях возможно появление мерцательной аритмии сердца, обморока. Первая помощь при отравлении – промывание желудка, назначение активированного угля, при рвоте – глотание кусочков льда.

**Хвощи** – многолетние споровые травянистые растения. Стебли высокие, прямостоячие, членистые, ребристо-бороздчатые, твердые, зеленые или бурые, внутри полые. Спороносные полоски располагаются чаще на верхушке главного побега. В СНГ произрастает около 15 видов хвощей. Ядовито все растение, в котором могут содержаться токсические алкалоиды (пальострин), сапонины (эквизетонин), флавоновые гликозиды. Хвощи оказывают свое действие по прошествии 40-87 дней. Признаки отравления: расширение зрачков, повышенная агрессивность, парезы и параличи мышц. У крупного рогатого скота при поедании хвощей отмечаются расстройства пищеварения, общая вялость, быстрое исхудание. Первая помощь – прекращение кормления недоброкачественным сеном.

**Папоротники** – наиболее древняя группа высших растений. Известно около 10 видов ядовитых папоротников. Медицинское значение имеет щитовник мужской (*Dryopteris filix-mas*). Это крупное перистоллистное растение высотой 40 – 100 см., с толстым одревесневающим корневищем. Ядовито корневище, в котором содержится фликсовая и флавоспидиновая кислоты, аспидиол, альбаспидин. Экстракты из высушенного корневища оказывают антигельминтное действие, парализуя ленточных червей. Отравление наступает в результате передозировки препаратов мужского папоротника и при самолечении. Симптомы отравления: тошнота, рвота, понос, боли в животе; головные боли, головокружение, расстройство зрения. При значительной интоксикации возможны осложнения в виде желтухи, атрофии зрительного нерва. Первая помощь при отравлении: промывание желудка водной взвесью активированного угля, солевые слабительные, горячее питье.

**Голосеменные**, обладающие токсическим действием, отмечены в классах гнетовых и хвойных.

Гнетовые – двудомные безлистные невысокие кустарники, молодые побеги ребристые, вечнозеленые. Они содержат ядовитые алкалоиды – эфедрин, псевдоэфедрин. Эфедрин стимулирует  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, усиливает высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний. Известно около 20 видов гнетовых, типичный представитель Эфедра двухколосковая (*Ephedra distachia*). Симптомы отравления: рвота, усиленное потоотделение, кожные сыпи,

анурия, общее нервное возбуждение, повышение артериального давления, расстройство дыхания. Первая помощь при отравлении включает промывание желудка взвесью активированного угля в 2% растворе гидрокарбоната натрия или 0,1% растворе перманганата калия.

Хвойные (сосна, ель, пихта, лиственница, можжевельник, туя и др.) распространены почти во всех природных регионах. Для них характерно наличие во всех частях растения терпеновых соединений (смол). Смолистые выделения хвойных имеют фитонцидное значение (бактериоцидное, протистодицидное). Смола хвойных представляет собой раствор смоляных кислот в эфирном масле – абиетиновой, L-пимаровой, D-пимаровой. Поражения человека смолами хвойных могут возникать при механической и химической переработке древесины. Симптомы отравления: тошнота, рвота, сильное слюнотечение, боли в животе, понос, частое выделение мочи. Первая помощь при отравлении включает промывание желудка 0,2% раствором перманганата калия, дачу слабительных, обмывание кожи при наружном поражении.

**Покрытосеменные** – наиболее многочисленная группа, включающая токсических представителей с разнообразным воздействием на различные группы организмов. Содержит более 400 видов ядовитых растений. Типичными ядовитыми растениями из классов двудольных и однодольных произрастающими на территории нашей республики, являются следующие.

### Семейство Зонтичные

*Вех ядовитый (Cicuta virosa)* – целиком ядовитое растение, особенно корневище (рис. 23.2.е). Токсические свойства обусловлены циклотоксином, который быстро всасывается из пищеварительного тракта, оказывая судорожное действие на центральную нервную систему. Через 15-20 минут после попадания яда развивается головная боль, тошнота, рвота, боли в животе. Смерть может наступить от остановки дыхания на фоне острой сердечно-сосудистой недостаточности.

*Болиголов крапчатый (Conium maculatum)* (рис. 23.3.в) – высокий двулетник с неприятным мышиным запахом (60-180 см). Ядовито все растение, но максимум ядовитых веществ содержится в незрелых плодах. Содержит алкалоиды конииин, конгидрин. Отравление наступает при попадании в рот стеблей, при поедании семян, похожих на укроповые. Появляется тошнота, слюнотечение, головокружение, нарушение глотания, речи, побледнение кожи. Возбуждение



Рис. 23.2. Особо ядовитые растения:

а - красавка (беладонна); б - дурман обыкновенный; в - волчник обыкновенный; г - безвременник осенний; д - белена чёрная; е - вех ядовитый (цикута).

сопровождается судорогами и переходит в угнетение центральной нервной системы.

### Семейство Пасленовые

*Паслен черный (Solanum nigrum)* – полукустарник с лазающим длинным стеблем. Ядовиты трава и незрелые плоды. Содержит ядовитый алкалоид соланидин, присутствующий в форме гликоалкаоида соланина. Соланин обладает раздражающим действием на слизистые пищеварительного тракта, угнетает деятельность центральной

нервной системы. Отравление наступает при поедании незрелых плодов.

*Дурман обыкновенный (Datura stramonium)* – ядовитое растение целиком и его семена (рис. 23.2.б). Содержит тропановые алкалоиды: атропин, гиосциамин, скополамин. Основные симптомы отравления: сухость во рту, расстройство глотания, кровавый понос, нарушение функций центральной нервной системы.

*Белена черная (Hyoscyamus niger)* – высокий, мягкоопушенный двулетник (до 1 м) с крупными выемчато-перистонадрезанными листьями (рис. 23.2.д). Ядовито все растение и семена, похожие на мак. Ядовит мед, собранный с цветков белены черной. Содержатся алкалоиды: гиосциамин (атропин), скополамин. Отравление возникает при поедании маслянистых семян (детьми), а также при передозировке лекарственных препаратов, протекает по типу острого психоза с галлюцинациями.

### Семейство Маковые

*Мак снотворный (Papaver somniferum)* – ядовито все растение (рис. 23.3.е). Максимум ядовитых веществ приходится на незрелые коробочки (млечный сок). Содержит более 20 алкалоидов – морфин, кодеин, папаверин, протопин и др. Морфин – наркотический анагетик, оказывает сильное болеутоляющее действие, а при неоднократном применении развивается болезненное пристрастие (наркомания, морфинизм).

*Чистотел большой (Chelidonium majus)* – содержит алкалоиды сангвинорин, хелеритрин, хелидонин, которые обладают слабым наркотическим и бактерицидным действием. Сангвинорин в токсических дозах вызывает судороги.

### Семейство Лютиковые

*Лютик ядовитый (Ranunculus scleratus)* (рис. 23.3.д) – ядовита надземная часть растения, содержит лактоны (ранункулин, протоанемонин) и флавоноиды (кемпферол, кверцетин и др.). Сок из листьев может вызвать ожог кожи и слизистых. В тяжелых случаях наблюдаются случаи поражения центральной нервной системы (тремор, судороги, помрачение сознания).

### Семейство Крестоцветные

*Желтушник левкойный (Erysimum cheiranthoides)* – ядовита надземная часть растения. Токсичность обусловлена стероидными гликозидами – эризимином, эриканозидом и др. Гликозиды желтушника уси-

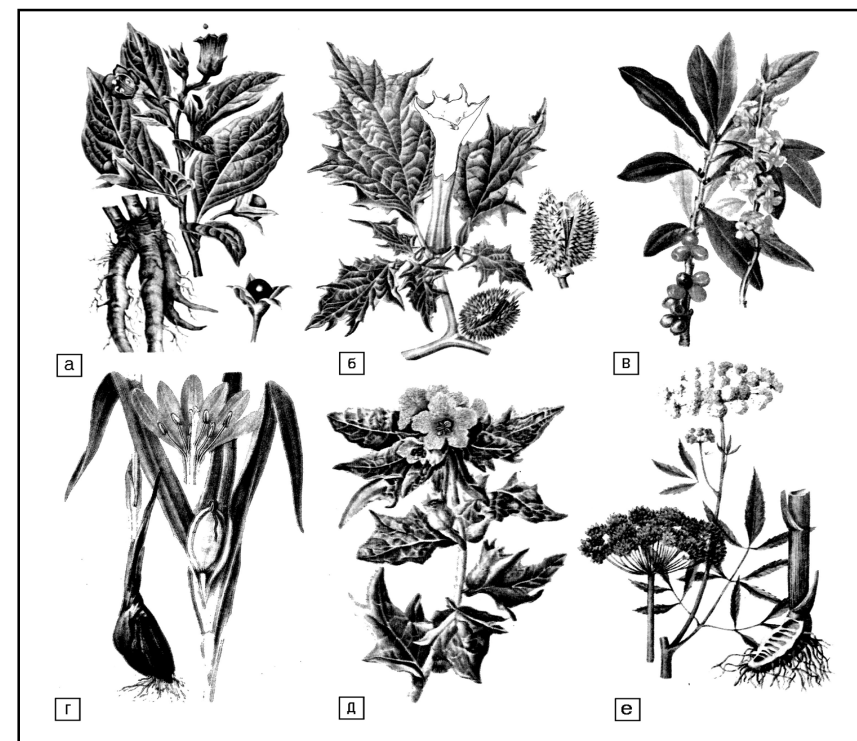


Рис. 23.3. Безусловно ядовитые растения:

а - багульник болотный; б - белокрыльник болотный; в - болиголов крапчатый; г - ландыш майский; д - лютик ядовитый; е - мак снотворный.

ливают возбудимость и сократимость миокарда, понижают синусовую автоматию и проводимость. При легкой форме отравления наблюдаются extrasystolies, а в тяжелых случаях – тошнота, рвота, синюшность, одышка, выраженная брадикардия с последующей тахикардией, extrasystolией.

### Семейство Бобовые

*Донник лекарственный (Melilotus officinalis)* – высокое 2-х летнее растение с мелкими тройчатосложными листьями. Ядовита надземная часть растения. Содержит ароматический лактон – кумарин. При загнивании сена образуется дикумарин, обладающий антикоагулянтным действием.

### Семейство Дымянковые



*Хохлатка полая (Corydalis cava)* – ядовиты клубни растения. Содержит алкалоиды бульбокапнин, бикукулин, кориковин и другие. Бульбокапнин оказывает влияние на центральную нервную систему, вызывая в малых дозах сон, средних – каталепсию, длящуюся до 18 часов, в больших – судороги, заканчивающиеся смертью.

#### Семейство Волчниковые

*Волчник обыкновенный (Daphne mezereum)* (рис. 23.2.в) – ядовиты кора, листья, цветки и плоды. Содержит алкалоиды: лизерин, дафнин, дафнитин. Лизерин оказывает сильное местнораздражающее действие, а дафнин, являясь антивитамином К, способен вызвать повышенную кровоточивость.

#### Семейство Конопляные

*Конопля посевная или обыкновенная (Cannabis sativa)* – двудомное растение, у которого ядовиты молодые верхушки женских особей, цветки и семена. Содержит каннабинол, каннабидиол и др. Отравление наступает при приеме внутрь и курении препаратов конопли (гашиш, анаша, марихуана). При длительном употреблении развиваются психические расстройства, слабоумие и деградация личности.

#### Семейство Вересковые

*Багульник болотный (Ledum palustre)* – ядовита надземная часть растения (рис. 23.3.а). Растение выделяет ядовитое эфирное масло, в состав которого входят ледол, цимол и др. Отравление может наступить при приеме багульника внутрь, вдыхании паров эфирного масла, а также путем поражения кожи и слизистых. Появляется слабость, сонливость, тошнота, рвота, усиленное потоотделение, снижение артериального давления, тахикардия. В тяжелых случаях нарушение дыхания и удушье.

#### Семейство Ароидные

*Белокрыльник болотный (Calla palustris)* – сочный толстокорневищный гидрофит с крупными листьями на длинных черешках (рис. 23.3.б). Ядовито все растение, особенно ягоды и корневище. Калла содержит сапониноподобное соединение и летучие вещества типа ароина с раздражающим действием. Отравление детей возможно при поедании ягод. Появляется тошнота, рвота, слюнотечение, понос, одышка, тахикардия, судороги.

#### Семейство Молочайные

*Молочай Вальдстена (Euphorbia waldsteinii)* – высокий много-

летник (40-80 см) с едким белым млечным соком. Ядовито все растение, но больше корни. Содержит тритерпеноиды (эуфол, эуфорбол), дитерпеноиды и флавоноиды. При контакте с кожей млечный сок вызывает сильное воспаление, абсцессы; опасен при попадании в глаза. При приеме внутрь семян возможны летальные исходы.

#### Семейство Сложноцветные

*Пижма обыкновенная (Tanacetum vulgare)* – высокий многолетник (60-150 см) с деревянистыми стеблями. Ядовита надземная часть растения и максимум соцветия. Растение выделяет эфирные масла, в состав которых входят бициклические терпеновые кетоны и туйоны. При вдыхании появляется тошнота, рвота, понос. При всасывании отмечается поражение почек, со стороны центральной нервной системы – гиперфлексия с последующей депрессией.

#### Семейство Лилейные

*Ландыш майский (Convallaria majalis)* (рис. 23.3.г) – ядовито все растение и его плоды. Содержит сапонин, конвалларин и сердечные гликозиды: конвалламарин, конваллотоксин. Отравление может наступить при поедании ягод ландыша, передозировке лекарственных препаратов.

*Безвременник осенний (Colchicum autumnale)* (рис. 23.2.г) – красиво цветущий клубнелуковичный многолетник (до 15 см). Листья широколинейные, длинные, блестящие, мясистые; цветки фиолетово-розовые, крупные. Ядовито все растение, но в большей степени клубнелуковицы и семена. Содержит алкалоиды: колхицин, кохолин и другие. Отравление развивается через 3-6 часов в виде тошноты, рвоты, холероподобного поноса, олигурии, аритмичного пульса. Возможны судороги, понижение температуры тела, затруднение дыхания.

#### Семейство Мелантиевые

*Чемерица Лебеля (Veratrum lobelianum)* – высокий многолетник (70-80 см) с многочисленными сидячими листьями; цветки невзрачные, мелкие. Ядовито все растение, но наиболее – корни. Содержит алкалоиды: йервин, гермин и др. Отравление наступает при поедании корневища и листьев. Появляется ощущение першения, покалывания, царапанья в горле, носу, глазах, обильное слюнотечение, слезотечение, насморк; глотание затруднено; тошнота, рвота, понос. Дыхание ослаблено, развивается сердечно-сосудистая недостаточность.

Первая помощь при отравлении ядовитыми покрытосеменными

направлена на быстрое удаление из желудка съеденных человеком растений. С этой целью проводится промывание желудка. В зависимости от вида растения она может проводиться активированным углем, 1% раствором перманганата калия, 0,5% раствором танина и др. Обязательно назначаются очистительные клизмы, слабительные препараты. При необходимости проводится искусственное дыхание (при отравлении пасленом черным, маком снотворным и др.). Пострадавшего необходимо срочно доставить в токсикологическое отделение ближайшей больницы.

### 23.2.5. РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ И ОХРАНА ЯДОВИТЫХ РАСТЕНИЙ

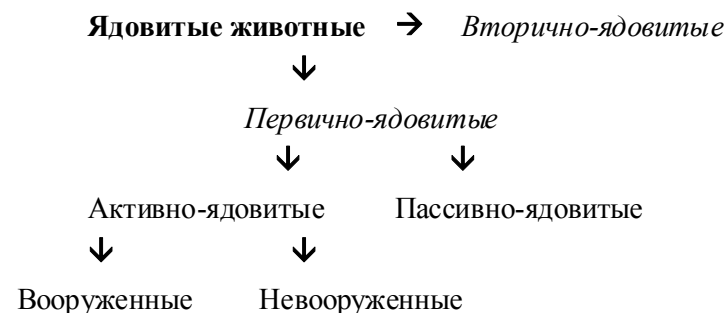
Борьба с естественными зарослями ядовитых растений не всегда оправдана, так как некоторые из них занесены в Красную книгу, многие из них могут быть ценным лекарственным сырьем. Ядовитые растения являются полезными компонентами природных экосистем. Катастрофическое сокращение генофонда флоры в результате антропогенного воздействия заставляет прибегать к созданию специальных плантаций по разведению некоторых ядовитых растений. Вопрос об охране и рациональном использовании всего многообразия ядовитых растений является актуальным и имеет важное народнохозяйственное значение.

## 23.3. ЯДОВИТЫЕ ЖИВОТНЫЕ

Ядовитых животных насчитывается около 5 тыс. видов. Среди ядовитых животных имеются водные и наземные обитатели, широко расселившиеся по всему земному шару. Чаще всего они встречаются в странах с тропическим и субтропическим климатом. Биологическая ядовитость носит не абсолютный, а относительный характер, т.к. яды являются химическими факторами, участвующими в межвидовых взаимоотношениях. Они могут использоваться как отпугивающие вещества; как вещества, прикрывающие бегство (чернильная жидкость у головоногих); как вещества, служащие приманкой для привлечения самки и т.д.

В зависимости от наличия у животных специальных ядовитых желез, приспособлений для выведения яда и его впрыскивания в жертву, а также других признаков предложена их токсикологическая классификация.

К первично-ядовитым относятся животные, вырабатывающие ядовитый секрет в специальных железах или имеющие ядовитые продук-



ты метаболизма. Как правило, ядовитость первично-ядовитых животных является видовым признаком и встречается у всех особей данного вида. К первично-ядовитым животным относят динофлагеллят, кишечнополостных, некоторые виды пауков, скорпионов и других.

Активно-ядовитые животные имеют специализированный ядовитый аппарат. У вооруженных активно-ядовитых животных имеется специальное ранящее устройство, позволяющее вводить ядовитый секрет в тело жертвы парентерально, т.е. минуя пищеварительный тракт, что является эффективным способом введения яда для ядообразующего организма. К таким животным относятся многие ядовитые кишечнополостные, моллюски, членистоногие, рыбы, пресмыкающиеся. Невооруженные активно-ядовитые животные лишены ранящего приспособления (кожные железы амфибий, анальные железы насекомых). Токсический эффект наступает при контакте с покровами тела жертвы. Чем энергичнее идет всасывание ядов с этих покровов (особенно слизистых), тем эффективнее его действие.

У пассивно-ядовитых животных ядовитые метаболиты вырабатываются в организме и накапливаются в разных органах и тканях (пищеварительных, половых), как, например, у рыб, хвостатых амфибий, моллюсков, насекомых.

Ко вторично-ядовитым относятся животные, аккумулирующие экзогенные яды и проявляющие токсичность только при приеме их в пищу (пластинчатожаберные моллюски, накапливающие в своем теле яд динофлагеллят; насекомые, питающиеся на ядовитых растениях).

Пассивно-ядовитые и вторично-ядовитые животные представляют опасность только при попадании в пищеварительный тракт. Существенным различием между ними является постоянство ядовитости (видовой признак) для первых и ее спорадический характер для вторых.

Проблема эволюционных механизмов возникновения, сохранения

и развития ядовитости среди животных пока не разработана. Полагают, что на ранних этапах эволюции в качестве ядов выступали только метаболиты, выделяющиеся в окружающую среду, либо накапливающиеся в организме (простейшие, губки). Затем эволюция шла в направлении развития специализированных структур или органов, продуцирующих яд. Вначале это происходило за счет усиления защитной функции эктодермы (кишечнополостные, немертины, полихеты, иглокожие). Затем возникновение ядовитых органов происходило на базе экзокринных и эндокринных желез. Так, у перепончатокрылых ядовитый аппарат тесно связан с половой системой; у головоногих, моллюсков и змей – с пищеварительной. Вместе с тем, у большого числа видов сохранилась аккумуляция ядовитых метаболитов в различных органах и тканях (рыбы, амфибии, насекомые).

### 23.3.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ЖИВОТНЫХ ЯДОВ

Животные яды – это биологически активные вещества природного происхождения, обладающие выраженным избирательным взаимодействием с биологическими структурами. Они получили название зоотоксинов (греч. *zoon* – животное, *toxikon* – яд), а наука, изучающая химическую природу и механизмы действия животных ядов на организм животного или человека – зоотоксинология. Она возникла на стыке таких дисциплин, как молекулярная биология, зоология, физиология, биохимия, патофизиология, фармакология.

Зоотоксинология своими корнями уходит в глубокую древность. Неслучайно эмблема медицины – чаша, обвитая змеей Эскулапа. В Древней Греции в античных скульптурах изображали бога врачевания Эскулапа, богиню здоровья Гигию и богиню мудрости Афину вместе со змеями. Большой вклад в учение о ядовитых животных внесли Авиценна (980-1037), Е.Н. Павловский (1884-1965), Н.А. Холодковский (1858-1921), Ф.Ф. Талызин (1903-1976), С.В. Пигулевский (1899-1974) и др.

По своей химической структуре зоотоксины очень разнообразны. В их состав могут входить алифатические и гетероциклические соединения, алкалоиды, стероиды, неэнзиматические полипептиды, ферментативные белки. Это «истинные токсины», не встречающиеся в организме реципиента. Другая группа компонентов зоотоксинов образована химическими веществами, встречающимися в организме реципиента. Это ацетилхолин, гистамин, катехоламины, производные индола, различные ферменты и их ингибиторы.

В токсикометрии зоотоксинов важнейшей характеристикой явля-

ется их токсичность – свойство химического вещества в минимальном количестве вызывать патологические изменения, ведущие к нарушению основных процессов жизнедеятельности организма и приводящие к его гибели.

По характеру физиологического воздействия на живой организм зоотоксины делят на: нейротоксины, воздействующие преимущественно на нервную систему; цитотоксины, вызывающие повреждение клеток тканей; геморрагины, нарушающие проницаемость кровеносных сосудов; гемолизины, обуславливающие разрушение эритроцитов.

Имеется и определенное соответствие между химическим составом яда, морфологическими особенностями ядовитого аппарата и биологической спецификой действия того или иного яда. Так, большинство ядов представляет собой сложную смесь токсических полипептидов и ферментативных белков (яды кишечнорастворимых, пауков, скорпионов, перепончатокрылых, змей). Характерно, что эти яды активны, в основном, при парентеральном введении, т.к. при введении внутрь расщепляются пищеварительными ферментами. Этим можно объяснить морфологическую специализацию ядовитого аппарата, снабженного ранящим устройством. С другой стороны, животные с несовершенным ядовитым аппаратом имеют яды небелковой природы, обладающие большим эффектом при попадании с пищей.

Хищнический образ жизни, как правило, сопровождается развитием совершенной формы ядовитого аппарата (змеи, скорпионы, пауки). В большинстве случаев яды этих животных содержат компонент, действующий на нервную систему и предназначенный для обезвреживания жертвы. У животных с несовершенным ядовитым аппаратом яд, в основном, выполняет защитные функции (жабы, муравьи, многоножки).

Попавший в организм яд распределяется неравномерно. Существенное влияние на распространение яда оказывают биологические мембраны (стенки капилляров, плазматические мембраны), гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Скорость дренирования яда во многом определяет быстроту развития токсического эффекта. Для зоотоксинов характерно избирательное действие, т.е. способность повреждать определенные клетки – мишени. Действие зоотоксинов может носить местный и резорбтивный характер.

На картину отравления человека животными ядами оказывают влияние многие факторы. Во-первых, состав яда. Преобладание в нем того или иного компонента будет определять клиническую кар-

тину отравления: или по типу поражения нервной системы, некроза мягких тканей, паралича кровеносных сосудов, гемолиза эритроцитов, или их сочетания. Во-вторых, картина отравления зависит от места нанесения поражения. Чем ближе поражение к центральной нервной системе, тем тяжелее картина отравления. В-третьих, от сезона года нанесения поражения. После спячки, линьки животных яд более токсичен. В-четвертых, от психического состояния больного. У неуравновешенных больных с лабильной нервной системой картина отравления тяжелее, чем у лиц со стабильной нервной системой.

### 23.3.2. ЯДОВИТЫЕ КИШЕЧНОПОЛОСТНЫЕ

Встречаются во всех классах этого типа. Так, в классе гидроидных ядовитыми считаются медуза «крестовичок» *Goniopus*, встречающаяся в водах Тихого океана, и физалия или «португальский военный корабль», распространенная в тропических и субтропических зонах мирового океана. Среди сцифоидных медуз ядовиты кубомедузы (хиронекс, хиропсальмус), дискоидеи (цианея, пелагия, хризора), встречающиеся в теплых водах Индийского, Атлантического и Тихого океанов и корнеротые медузы (ризостома, стомолофус), обитающие в Черном и Азовском морях (рис. 23.4.а). В классе коралловых полипов ядовитыми являются роговые кораллы или горгонарии (встречаются в водах Арктики и Антарктиды), актинии, мадрепоры кораллы. Характерная особенность кишечнополостных – наличие стрекательных клеток, в ампуле которых содержится яд. В его составе имеются как цитотоксины, так и нейротоксины, причем последние характеризуются высокой специфичностью взаимодействия с ионными каналами (особенно у актиний). Выделение яда сопряжено с молниеносным выбрасыванием нити из ампулы стрекательной клетки. Контакт человека с ядовитыми кишечнополостными происходит во время купания, при разборе трала, у аквалангистов. При поражении наблюдается покраснение кожи в виде полос с образованием мелких пузырьков, сопровождающееся сильным жжением и зудом, что обусловлено действием ядов группы так называемых дерматотоксинов. Поэтому таких кишечнополостных называют «морской крапивой», «морскими осами». Особенно токсичны дискоидеи, т.к. к указанному поражению могут присоединиться поражения мышц, развиться некрозы мягких тканей, нарушение дыхания, сердечного ритма, кратковременная глухота и немота, возбуждение, бред, галлюцинации. Яды кишечнополостных используются в экспериментальной нейрофизиологии, для приготовления антисывороток.

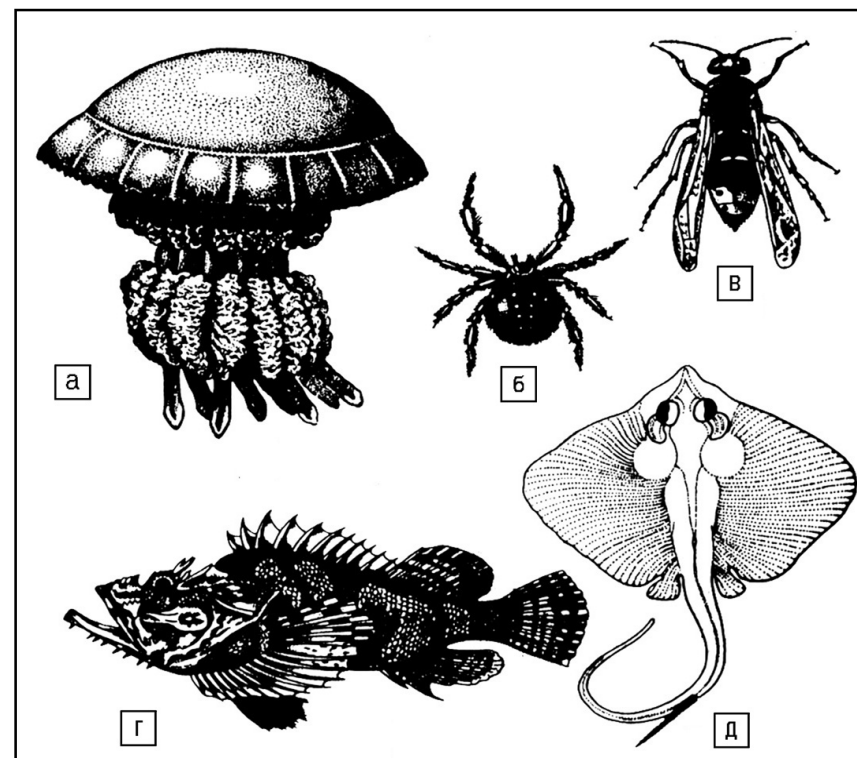


Рис. 23.4. Ядовитые животные:

а - медуза-корнерот; б - паук-каракрут; в - оса восточная; г - скат хвостокол; д - морской ёрш (по С.В. Пигулевскому).

Профилактика отравлений основана на применении гидрокостюмов, соблюдении осторожности при купании в воде, разборе трала. Для лечения дерматитов рекомендуется смазывание кожи мазями, содержащими щелочи, а также симптоматическое лечение при общих признаках отравления.

### 23.3.3. ЯДОВИТЫЕ МОЛЛЮСКИ

Феномен ядовитости в типе Моллюски необходимо учитывать в связи с возрастанием их роли в пище человека и прогрессивным использованием для этих целей даров моря, среди которых встречаются как активные первично-ядовитые, так и вторично-ядовитые животные.

Активно-ядовитые брюхоногие и головоногие моллюски – это тек-

стильный конус, обитающий в тропических районах Тихого и Индийского океанов, теребра, осьминог обыкновенный, осьминог мускусный, амплизия, багрянка и другие представители теплых морей. У первично-ядовитых моллюсков ядовитый аппарат представлен железами и ранящими приспособлениями – хоботком с колющими зубцами. Внутри каждого зубца находится продольный канал, служащий для выведения секрета ядовитой железы. В яде преобладает нейротоксин, поражающий как периферическую, так и центральную нервную систему. Место укуса очень болезненно, на нем появляется отечность, гиперемия, которые могут сохраняться до 3-4 недель. Как нейротропный яд, токсин моллюсков воздействует на нервно-мышечные синапсы, вызывает судорожное сокращение мышц, особенно дыхательных, что затрудняет дыхание, глотание. Развиваются симптомы общей интоксикации – головная боль, тошнота, рвота, лихорадка.

Ко вторично-ядовитым моллюскам относятся акмея, виргинская устрица (Северная Америка), арка, модиолус, съедобная мидия (побережье Средиземного моря и Атлантического океана), спондилус, волселла (побережье Индийского и Тихого океанов) и др. В них легко адсорбируются яды, патогенные микроорганизмы, ядовитые динофлагелляты. Во многих приморских городах бытовые сточные воды, отходы промышленных химических предприятий сбрасываются в моря, в результате чего создается среда для жизни прибрежных моллюсков. Став бациллоносителями, устрицы и другие съедобные моллюски могут вызвать тяжелые брюшнотифозные инфекции и отравления у людей при употреблении их в пищу.

Профилактика отравлений моллюсками направлена на соблюдение осторожности с активно-ядовитыми животными, дезинтоксикации вторично-ядовитых моллюсков, проведение биологического тестирования планктона и съедобных моллюсков.

### 23.3.4. ЯДОВИТЫЕ ЧЛЕНИСТОНОГИЕ

Тип Членистоногие, как самый многочисленный по количеству видов и распространенный по всему земному шару, содержит большое количество видов ядовитых животных. Они встречаются в классах паукообразных (пауки, скорпионы), насекомых (осы, пчелы, муравьи). Класс многоножек полностью представлен ядовитыми животными.

**Отряд Пауки.** Ядовитых пауков можно разделить на две большие группы – с нейротропным и с гематропным ядами.

К первой группе относятся птицеведы (обыкновенный, страшный, тонконогий, Симона, розовый), широко распространенные в Африке и Латинской Америке. Ядовитый аппарат их представлен железами и ранящими приспособлениями – хелицерами. Эти пауки отличаются агрессивностью. Чаще всего укусам подвергаются нижние и верхние конечности. При укусе болевой синдром быстро ослабевает и развиваются симптомы общей интоксикации (усталость, вялость, сонливость, неkoordinированные движения). Через некоторое время яд выводится из организма, поэтому смертельные случаи редки.

Ко второй группе относят каракуртов, тарантулов.

Каракурты распространены на юге Европы, в Казахстане, Средней Азии, Аравии, Северной и Западной Африке (рис. 23.4.б). Ядовитые железы расположены в головогрудь, протоки открываются в хелицерах. В яде преобладают геморрагин и нейротоксин. На месте укуса появляется боль, отек, жжение, затем боли в суставах, костях, мышцах. Через 1-2 часа яд достигает жизненно важных центров головного мозга. Больной не может держаться на ногах, при малейшем напряжении обостряются болевые приступы, появляется тошнота, сердцебиение, удушье, головокружение. Это сочетается с общим возбуждением, нарушается мочеиспускание и дефекация. Летальность достигает 2-4%.

Тарантулы распространены в Европе, Азии, Америке. Ядовитые железы расположены в головогрудь, частично в хелицерах. Ранящий аппарат – хелицеры. В яде преобладают цитотоксин и гемолизин. На месте укуса – опухоль, краснота, боль, геморрагические пузыри, отслаивающие кожу. Затем развивается некроз кожи и подкожной клетчатки. Смертельные исходы крайне редки.

**Отряд Скорпионы** представлен свыше 550 видами (оливковый, черный, титиус, итальянский и др.). Ядовитые железы у скорпиона находятся в задней части тела, заканчивающегося анальной лопастью с ядовитой иглой или жалом. Яд содержит, в основном, геморрагины и гемолизины с небольшим количеством нейротоксина. Чаще всего ужаление происходит в жилых помещениях. На месте поражения появляется резкая боль, как при уколе раскаленной булавкой, гиперемия, припухлость, лимфангоит. Затем появляются симптомы общей интоксикации (озноб, сердцебиение, затрудненное дыхание, тошнота, головная боль, судороги в пальцах рук и ног), в более тяжелых случаях – паралитическое состояние мышц. Страдают печень, почки, сердце. Наблюдается гемолиз эритроцитов. Бывают смертельные случаи.

**Ядовитые насекомые** представлены главным образом перепон-

чатокрылыми: пчелы, шмели, осы, шершни, муравьи, но встречаются также среди жуков (колорадский жук) и чешуекрылых (рис. 23.4.в). Яд перепончатокрылых представлен ферментативными белками, неэнзиматическими полипептидами, биогенными аминами и др. В нем преобладают нейротоксины. Пчелиный яд и яд ос являются сильными аллергенами, что резко осложняет клиническую картину отравления.

К семейству Apidae относятся пчелы, шмели.

*Медоносные пчелы* с древнейших времен используются человеком для получения меда и других продуктов пчеловодства. Рабочие пчелы имеют ядовитый аппарат, служащий для защиты семьи от врагов. В состав яда входят ферменты – фосфолипаза A<sub>2</sub>, гиалуронидаза, фосфатазы, токсические полипептиды (мелиттин, аламин, MCD-пептид), биогенные амины (серотонин, гистамин, катехоламины). Химический состав яда изменяется с возрастом пчелы. Ужаление даже одной пчелы весьма болезненно, а массовые укусы могут привести к смертельному исходу. Клиническая картина отравления зависит от количества укусов, их локализации, функционального состояния организма. Как правило, на первый план выступают местные симптомы отравления (боль, отек). При попадании массивных доз яда в организм отмечают поражения внутренних органов, особенно почек. Аллергические реакции на пчелиный яд наблюдаются у 0,5-2% людей. Первая помощь предусматривает удаление жала из кожных покровов, промывку пораженных участков кожи раствором этилового или нашатырного спирта. В тяжелых случаях необходимо обращаться за медицинской помощью.

*Шмели* (земляной, луговой, полевой и другие) – крупные насекомые, окраска тела может быть черной, красно-желтой или желтой. Тело густо покрыто волосками. Химический состав их яда изучен недостаточно. Известно, что в яде содержатся фосфолипазы A и B, гистамин, ацетилхолин, серотонин. Ужаления шмелей сопровождаются симптоматикой, сходной при отравлении пчелиным ядом (боль, отек).

К семейству Vespidae относятся шершни, осы.

*Шершни* – насекомые, строящие свои гнезда из бумаги, которую делают сами. В республике распространен шершень *Vespa crabro* – крупное до 35 мм длиной насекомое. Голова желтая, грудь черная, брюшко в задней половине желтое, с черными пятнами. В состав яда шершней входят фосфолипаза A<sub>2</sub>, гиалуронидаза, токсические полипептиды, биогенные амины. Ужаления шершней вызывают местные (боль, отек, воспаление) и общие (головная боль, головокружение, сердцебиение, повышение температуры тела и др.) симптомы отравления. Ужаление шершней вызывает развитие аллергических реак-

ций, требующих проведения десенсибилизирующей терапии.

*Обыкновенные осы* – насекомое, достигающее в длину 15-20 мм у самок и 13-17 мм у самцов. Окраска тела черная с желтым рисунком и редкими золотистыми волосками. Строит бумажные гнезда. Осы глубоко вгрызаются в груши и другие фрукты, и человек может вместе с фруктом отправить в рот и осу. Ужаление в язык или глотку очень опасно, нередко смертельно. Осы семейства Vespidae посещают жилище человека и продуктовые палатки. Это создает возможность частого столкновения людей и насекомых. Жало у ос длинное, саблевидно изогнутое и лишено зубчиков, намного крупнее чем у пчел. В состав яда входят фосфолипазы A и B, гиалуронидаза, гистамин, серотонин, осиный пептид, протеин кинин. Яд является преимущественно гемотропным, тогда как у пчел – нейотропным. Вслед за ужалением человек ощущает жгучую боль, на месте инокуляции яда возникает очаг воспаления. В некоторых случаях появляется отек. Лечение укушенных осами симптоматическое. Целесообразно применение холода при укусе тканей полости рта.

*Муравьи*, относящиеся к семейству Formicidae, широко распространены на земном шаре. Типичный представитель – рыжий лесной муравей. Размеры самок и самцов 9-11 мм, рабочих – 5-9 мм. Устраивают гнезда в виде куч с подземными галереями. Лесные муравьи – хищники. Ядовитые органы муравьев не у всех видов одинаковы. У одних они снабжены жалом, у других никаких колющих приспособлений нет. У них яд из желез просто выбрызгивается. У формид и других муравьев, лишенных жала, основным действующим веществом яда является муравьиная кислота. Лечение отравленных ядами муравьев семейства Formicidae применяется только симптоматическое.

*Ядовитые многоножки* представляют отдельный класс типа членистоногих, где все виды продуцируют токсины. Наиболее опасны для человека крупные тропические многоножки (гигантская цейлонская сколопендра, крымская и аральская сколопендра и др.). В яде сколопендр идентифицированы ацетилхолин, гистамин, серотонин, протеолитические ферменты, поэтому их яд нарушает процессы синаптической передачи. Профилактика от укусов ядовитых членистоногих включает меры личной защиты, а также применение специальных сывороток (противокаракуртовая, противоскорпионовая) и применение антидотов (гепарин и др.).

### 23.3.5. ЯДОВИТЫЕ РЫБЫ

Среди классов рыб много ядовитых видов, степень изученности которых весьма различна, а в некоторых случаях и недостаточная. В

зависимости от наличия ядовитых желез, приспособлений для введения яда рыб можно разделить на активно-ядовитых, пассивно-ядовитых и вторично-ядовитых.

К активно-ядовитым рыбам относят морских окуней, скатов (морской кот, гигантский хвостокол, орляки и др.), сомообразных (кошачий и пятнистый сомы), скорпеновых (полосатая крылатка, европейская скорпена), бородавчатки, морские дракончики и др. (рис. 23.4.г,д) У них имеются ядовитые железы, приспособления для повреждения тканей жертвы, по которым яд стекает в ранку (лучи-колючки, шипы). Клиника отравления ядами активно-ядовитых рыб зависит от их групповой принадлежности. Так, при уколе купающихся, аквалангистов, рыбаков шипом скатов возникает сильная боль, слабость, потеря сознания, развитие судорог и нарушение дыхания. При уколе колючками морских дракончиков, кроме боли, развиваются отеки, некроз пораженного участка. При контакте человека со скорпеновыми рыбами (крылатка, себастов окунь) на месте поражения возникает гиперемия, отек, лимфангоит. К жгучей боли через 10-15 минут присоединяются симптомы общего отравления (падение артериального давления, паралич мускулатуры, появление сердечной и дыхательной недостаточности). При выздоровлении длительно беспокоит очаг в месте введения яда.

Большинство видов рыб мирового океана относится к пассивно-ядовитым (фугу, скалозуб, еж-рыба, морской угорь, мурена и др.). Ядовитые вещества содержатся у них во внутренних органах, мышцах, коже и т.д. Многие из них ядовиты только в определенные сезоны года. К важнейшим ядам пассивно-ядовитых рыб относят различные соединения: тетродонтотоксин, близкий по механизму действия к небелковым нейротоксинам динофлагеллят; сигдаторин, стимулирующий увеличение проницаемости нервных мембран; галлюциногены (кефали, султанок), способные вызывать галлюцинации и др.

Вторично-ядовитыми могут быть очень немногие виды рыб, при заражении мяса которых бактериальными токсинами оно становится причиной отравления. Например, балык из осетра, белуги может заражаться токсином ботулинуса. Мясо тунца становится ядовитым в отдельные сезоны года, однако причина токсичности пока не установлена.

### 23.3.6. ЯДОВИТЫЕ ЗЕМНОВОДНЫЕ

Среди земноводных имеются только пассивно-ядовитые животные. Кожно-слизистые железы служат не только для обеспечения

дыхания, но и для защиты от врагов, т.к. их секрет может быть ядовитым. В его составе содержатся высокотоксичные соединения (батрахотоксин), обезболивающие пептиды (дермофины), биогенные амины, кардиотонические стероиды, гемолитические белки.

Ядовитыми являются некоторые виды саламандр (огненная и др.), калифорнийский тритон, серая жаба. Секрет кожных желез земноводных служит для поражения хищников при попадании в пищеварительный тракт либо на открытые слизистые поверхности.

### 23.3.7. ЯДОВИТЫЕ ПРЕСМЫКАЮЩИЕСЯ

Среди представителей класса рептилий большая группа видов является активно-ядовитыми вооруженными животными (рис. 23.5). Ядовитый аппарат змей состоит из желез, выводных протоков и ядопроводящих зубов. В зависимости от особенностей строения ядовитого зуба змей делят на три группы (рис. 23.6): заднебороздчатые (зуб имеет бороздку и расположен на челюсти сзади); переднебороздчатые (зуб имеет бороздку и расположен на челюсти спереди); ядовитые змеи с канальчатыми зубами (зуб имеет канал, расположен на челюсти спереди).

К *заднебороздчатым* относят семейство Ужевые змеи. Типичными представителями являются разноцветные полоз и тигровый уж, африканский бумсланг, африканская бойга и серая древесная змея, кошачья змея, змея-стрела и др.

К *переднебороздчатым* змеям относят два семейства: Аспидовые и Морские змеи. К аспидам относятся королевская кобра, считающаяся самой крупной ядовитой змеей в мире (до 5,5 м в длину); индийская и среднеазиатская кобры; австралийский тайпан; железистая змея и др. К морским змеям относят двцветную пеламиду, спирального и полосатого ластохвостов, энгидрину, кольчатого плоскохвоста и др. Они встречаются только в Индийском и Тихом океанах.

К змеям с *канальчатыми* зубами также относят два семейства: Гадюковые и Ямкоголовые змеи. К гадюковым змеям относят гадюку обыкновенную, песчаную эфу, гюрзу, капскую гадюку и др. Ямкоголовые змеи распространены на юге и востоке Азии, в Северной и Южной Америке. В Азии распространены копьеголовые змеи (хабу и др.), в Америке – ботропсы (обыкновенная жарарака, бушмейстер), гремучие змеи (техасский гремучник, зеленый гремучник, страшный гремучник и др.).

Ежегодно в мире страдает от укусов змей около 1 млн. людей, в



Рис. 23.5. Змеи:

а - кобра; б - гремучая змея; в - аспид коралловый; г - удав; д - гадюка обыкновенная; е - уж (по Ф.Ф. Талызину).

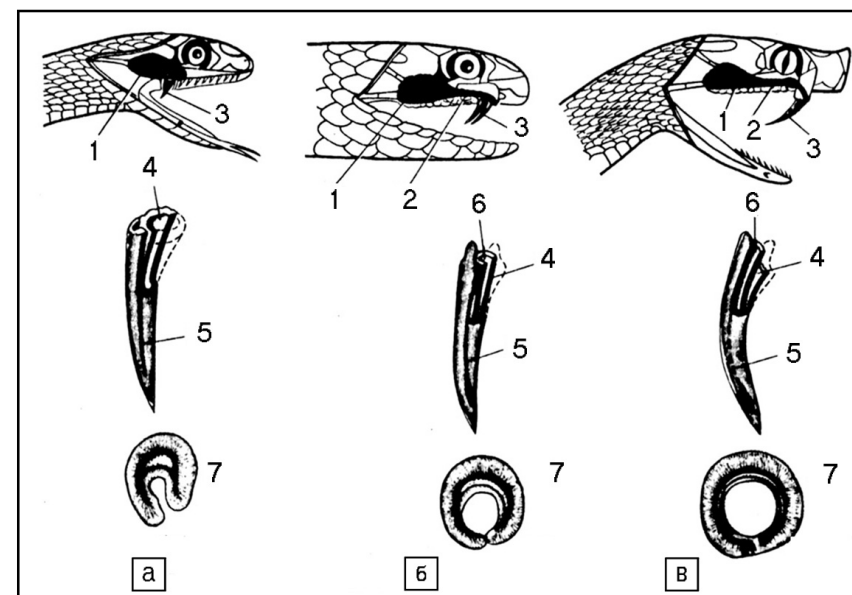


Рис. 22.6. Строение ядовитого аппарата змей:

а - ужалые; б - аспидовые; в - гадюковые: 1 - ядовитая железа; 2 - проток железы; 3 - ядовитые зубы; 4 - дренажная полость ядовитого зуба; 5 - бороздка для стока яда; 6 - канал ядовитого зуба; 7 - поперечный срез ядовитого зуба (по Б.Н. Орлову и соавт.).

основном, в тропической и субтропической зонах.

Яд змей представляет сложный комплекс биологически активных веществ, который отличается у представителей разных семейств. В яд аспидов и морских змей входят токсические полипептиды (нейротоксины), блокирующие синаптическую передачу в холинергических нервно-мышечных синапсах, в результате чего смерть наступает от недостаточности внешнего дыхания на фоне поражения центральной нервной системы. Яд гадюк и гремучих змей содержит в большом количестве геморагины, гемолизины и цитотоксины. Поэтому в результате отравления развиваются обширные геморрагические отеки, обусловленные повышением сосудистой проницаемости и нарушением системы свертывания крови, обширные некрозы. В яде некоторых гремучих змей имеется также нейротоксин, что резко осложняет клинику отравления.

В развитии отравления змеиным ядом имеет большое значение температурный фактор: с наступлением жары отравление протекает более тяжело. Максимально токсичен яд змей в возрасте от 6-9 ме-



сяцев до 1-го года. После линьки токсичность яда увеличивается в 10 раз. Степень отравления зависит также от размеров, пола змей, количества введенного яда, глубины укуса, свойств кожи, особенностей одежды пострадавшего. Чаще тяжелые отравления и смертельный исход наблюдается у женщин и детей. Общие и местные проявления отравления зависят от видовых особенностей змей.

Профилактика отравлений ядами змей включает: соблюдение осторожности при встрече и работе со змеями; применение моновалентных («Антикобра») и поливалентных («Антигюрза») сывороток; применение антидотов (гепарин и др.).

### 23.3.8. ОХРАНА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЯДОВИТЫХ ЖИВОТНЫХ

Охрана ядовитых животных проводится в двух направлениях. В-первых, охрана полезных для человека видов, являющихся источником ценных ядовитых веществ (змеи, пчелы); опылителями растений (шмели, пчелы); хищниками или паразитами, уничтожающими вредных насекомых (жабы, муравьи, пауки, осы). Во-вторых, охрана видов, входящих в состав тех или иных биоценозов и обеспечивающих, наряду с другими животными, их устойчивость, способность противостоять различным внешним воздействиям.

Во многих странах мира, наряду с введением законодательных актов, направленных на охрану животного и растительного мира, ширится сеть заповедников и заказников. Важное значение уделяется разъяснительной и пропагандистской работе среди населения. Кроме того, ядовитых животных необходимо рационально использовать. Это касается животных, содержащихся в серпентариях, яды которых используются в научно-исследовательской работе, медицине. Змеиный яд применяют для приготовления противозмеиной сыворотки, как кровоостанавливающее средство, для лечения болезней сердца, бронхиальной астмы, радикулита. Лекарственные средства на основе змеиного яда обладают болеутоляющим (анальгетик на их основе не вызывает привыкания), противовоспалительным действиями и применяются при невралгиях, миозитах, полиартритах.

Многолетний опыт работы специализированных центров по изучению и содержанию ядовитых животных и получению от них ядов показывает, что при правильной постановке дела отпадает необходимость частого отлова ядовитых животных.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Антропология – медицине. Под ред. Т.М. Алексеевой М.: изд-во МГУ, 1989, 245 с.

Бекиш В.Я., Бекиш О.-Я.Л. Медицинская биология и общая генетика. - Витебск, 2018. - 420 с.

Божанов Н.Н. Стоматология. М.: Медицина, 1997, 335 с.

Бокуть С.Б. Герасимович Н.В., Милютин А.А. Молекулярная биология. Мн.: Выш. шк., 2005, 463 с.

Биология. Под ред. В.Н. Ярыгина. М.: ВШ, 2004, в 2 книгах, 431, 333 с.

Заяц Р.Г., Бутвиловский В.Э., Давыдов В.В., Рачковская И.В. Медицинская биология и общая генетика. - Мн, 2017. - 480 с.

Коничев А.С., Севастьянова Г.А. Молекулярная биология. М.: Изд. центр Академия, 2003, 400 с.

Мажера П.М., Хрисанфова Е.Н. Проблемы биологии человека. Киев: Наукова думка, 1980, 327 с.

Орлов Б.Н., Гелахвили Д.Б., Ибрагимов А.К. Ядовитые животные и растения СССР. М.: ВШ, 1990, 272 с.

Пехов А.П. Биология с основами экологии. СПб.: Лань, 2004, 688 с.

Пигулевский С.В. Ядовитые животные (токсикология беспозвоночных). Л.: Медицина, 1975, 375 с.

Пишак В.П., Бажори Ю.И. Медицинская биология. - Винница: Новая книга, 2004. - 656 с.

Тератология человека. Под ред. Г.И. Лазюка М.: Медицина, 1991, 480 с.

Фогель Ф., Мотульский А. Генетика человека (в 3-х томах). М.: Мир, 1989, 312, 378, 366 с.

Харрисон Дж., Уайнер Дж., Тенкер Дж., Барникот Н., Рейнольдс В. Биология человека. М.: Мир, 1979, 611 с.

Ченцов Ю.С. Введение в клеточную биологию. М.: ИКЦ Академкнига, 2004, 495 с.

Экология человека. Основные проблемы. Под ред. В.П. Казначеева, В.С. Преображенского. М.: Наука, 1988, 222 с.

Mueller R.F., Young I.D. Elements of medical genetics. - Pearson Professional Limited, 1995. - 317 p.

Raven & Johnson Biology. - Mosby-Year Book, 2012. - 1218 p.

Paniker J. Medical parasitology. - Jaypee, 1999. - 239 p.

Taylor D.J., Green N.P.O., Stout G.W. Biological Science. - Cambridge, 2010. - 984 p.

## Оглавление

Предисловие .....	3
<b>Глава I. Роль биологии в системе медицинского образования</b> .....	5
1.1. Биология как естественная наука о жизни .....	5
1.2. Свойства и признаки живого. Уровни организации живого .....	5
1.3. Роль медицинской биологии в подготовке врача-стоматолога .....	9
<b>МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОГО</b> .....	11
<b>Глава II. Нуклеиновые кислоты и их роль в существовании живого</b> .....	11
2.1. Строение нуклеиновых кислот .....	11
2.2. Организация наследственного материала у неклеточных форм, про- и эукариот .....	18
2.3. Кодирование генетической информации .....	22
<b>КЛЕТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОГО</b> .....	25
<b>Глава III. Биология и физиология клетки</b> .....	25
3.1. Цитология как наука. Клеточная теория, ее значение для медицины .....	25
3.2. Биология клетки .....	27
3.3. Организация потоков энергии, информации и вещества в клетке .....	41
3.4. Физиология клетки .....	48
3.4.1. Собственно митоз .....	50
3.4.2. Мейоз .....	51
3.4.3. Амитоз .....	54
3.4.4. Пролиферация клеток .....	55
3.4.5. Механизмы, обеспечивающие деление клеток .....	56
<b>ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОГО</b> .....	57
<b>Глава IV. Размножение организмов</b> .....	57
4.1. Классификация форм размножения .....	57
4.2. Бесполое размножение .....	58
4.3. Половое размножение .....	59
4.3.1. Гаметогенез. Особенности строения гамет .....	62
4.3.2. Осеменение. Оплодотворение .....	67
<b>Глава V. Репродукция человека</b> .....	69
5.1. Особенности оогенеза и сперматогенеза у человека и их гормональная регуляция .....	69
5.2. Оплодотворение у человека .....	72

5.3. Критические периоды развития у человека .....	75
5.4. Биологическая детерминация пола у человека .....	76
5.5. Гермафродитизм. Транссексуализм .....	79
5.6. Современная репродуктивная стратегия человека .....	80
5.7. Биоэтика. Этические и юридические аспекты вмешательства в репродукцию человека .....	83
<b>Глава VI. Генетика как наука. Генный уровень организации наследственного материала</b> .....	84
6.1. Генетика, ее предмет, задачи, этапы развития .....	84
6.2. Генный уровень организации наследственного материала .....	86
6.3. Экспрессия и репрессия генов .....	89
6.4. Репарация ДНК .....	95
6.5. Положения теории гена .....	97
6.6. Генная инженерия .....	97
6.7. Биоэтические аспекты генной инженерии .....	102
<b>Глава VII. Хромосомный и геномный уровни организации наследственного материала у про- и эукариот</b> .....	103
7.1. Генетика пола .....	103
7.2. Сцепление генов. Правило Моргана .....	107
7.3. Карты хромосом .....	110
7.4. Положения хромосомной теории наследственности .....	112
7.5. Геномный уровень организации наследственного материала .....	112
7.6. Цитоплазматическая наследственность .....	115
7.7. Система генетического аппарата клетки .....	116
<b>Глава VIII. Закономерности наследования признаков при реализации генотипа в фенотип</b> .....	116
8.1. Моногенное наследование .....	117
8.2. Полигенное наследование .....	129
8.3. Значение генетических факторов в формировании фенотипа .....	121
8.4. Влияние факторов среды на реализацию генотипа в фенотип .....	126
<b>Глава IX. Изменчивость организмов</b> .....	128
9.1. Фенотипическая изменчивость .....	129
9.1.1. Модификационная изменчивость .....	129
9.1.2. Онтогенетическая изменчивость .....	130
9.2. Генотипическая изменчивость .....	131
9.2.1. Комбинативная изменчивость .....	131
9.2.2. Мутационная изменчивость .....	132
<b>Глава X. Основы антропогенетики</b> .....	142
10.1. Методы изучения наследственности человека .....	143
10.1.1. Генеалогический метод .....	143
10.1.2. Цитогенетический метод .....	146
10.1.3. Популяционно-статистический метод .....	148
10.1.4. Близнецовый метод .....	149
10.1.5. Биохимические методы .....	151

10.1.6. Методы генетики соматических клеток .....	152	15.2.1 Трансплантация как проявление генного контроля гомеостаза..	218
10.1.7. Молекулярно-генетические методы .....	153	15.2.2 Морально-этические и юридические аспекты трансплантации	
10.1.8. Методы биологического и математического моделирования .....	153	тканей и органов .....	222
10.2. Пренатальная диагностика наследственных болезней .....	154	15.2.3 Консервирование тканей и органов.....	224
<b>Глава XI. Наследственные болезни человека</b> .....	157	15.3. Клеточные механизмы гомеостаза .....	225
11.1. Классификация наследственных болезней человека .....	157	15.4. Системные механизмы гомеостаза .....	231
11.2. Генные болезни обмена веществ .....	158	15.5. Старение и гомеостаз .....	233
11.3. Хромосомные болезни человека .....	164	15.6. Биологические ритмы и гомеостаз .....	234
11.4. Цитоплазматические заболевания .....	170	<b>Глава XVI. Сравнительная анатомия систем органов позвоночных.</b>	236
<b>Глава XII. Принципы медико-генетического консульти-</b>		16.1. Индивидуальное и историческое развитие. Биогенетический закон.	
<b>рования</b> .....	171	Филогенез как процесс эволюции онтогенезов.....	236
12.1. Первый этап консультирования .....	171	16.2. Покровы тела.....	238
12.2. Второй этап консультирования .....	174	16.3. Головной мозг .....	239
12.2.1. Расчет риска при моногенной патологии .....	174	16.4. Челюстно-лицевая область и шейный отдел кишечной трубки поз-	
12.2.2. Расчет риска при хромосомных болезнях .....	176	воночных.....	242
12.2.3. Генетический прогноз при кровнородственном браке .....	177	16.4.1. Формирование черепа позвоночных.....	242
12.2.4. Генетический прогноз при мутагенных воздействиях.....	178	16.4.2. Формирование шейного отдела кишечной трубки позвоноч-	
12.3. Третий этап консультирования .....	179	ных.....	250
<b>Глава XIII. Закономерности эмбрионального развития</b> .....	181	16.4.3. Формирование ротовой полости и ее придатков.....	254
13.1. Онтогенез, его типы и периоды .....	181	16.4.4. Пороки развития черепа, челюстно-лицевой области и	
13.2. Характеристика эмбрионального развития .....	183	глотки человека .....	259
13.3. Зародышевые оболочки и их роль во взаимоотношениях		<b>ПОПУЛЯЦИОННО-ВИДОВОЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ</b>	
организма матери и плода .....	191	<b>ЖИВОГО</b> .....	262
13.4. Внутриутробное развитие человека .....	193	<b>Глава XVII. Популяционная структура человечества</b> .....	262
13.5. Генный контроль эмбрионального развития .....	197	17.1. Популяция, ее экологическая и генетическая характеристики .....	262
13.6. Эмбриональная индукция .....	199	17.2. Особенности популяционной структуры человечества .....	265
13.7. Критические периоды в эмбриогенезе .....	200	17.3. Влияние элементарных эволюционных факторов на чело-	
13.8. Роль факторов среды в эмбриогенезе .....	201	веческие популяции .....	266
13.9. Целостность онтогенеза. Корреляции в онтогенезе .....	202	17.3.1. Мутационный процесс .....	266
<b>Глава XIV. Постнатальный онтогенез. Старение и смерть</b>		17.3.2. Изоляция .....	267
<b>организма</b> .....	204	17.3.3. Дрейф генов .....	267
14.1. Постнатальный онтогенез, его периоды .....	204	17.3.4. Естественный отбор .....	269
14.2. Рост организма .....	205	17.4. Генетический полиморфизм популяций человека .....	270
14.3. Влияние факторов внешней и внутренней среды на рост		17.5. Генетический груз, его медицинское значение .....	273
организма .....	206	<b>БИОСФЕРНО-БИОГЕОЦЕНОТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ</b>	
14.4. Акселерация .....	209	<b>ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОГО</b> .....	275
14.5. Конституция человека .....	209	<b>Глава XVIII. Основы экологии. Антропоэкология</b> .....	275
14.6. Старение организма. Роль биологических и социальных		18.1. Экология, ее цели и задачи .....	275
факторов в старении .....	212	18.2. Биологические системы, изучаемые экологией.....	276
14.6.1. Гипотезы старения .....	213	18.3. Антропоэкология, ее задачи .....	278
14.6.2 Смерть организма. Эвтаназия .....	214	18.3.1. Экологическая изменчивость и адаптивные типы че-	
<b>Глава XV. Онтогенетический гомеостаз</b> .....	216	ловека .....	279
15.1. Общие закономерности гомеостаза .....	216	18.3.2. Здоровье как категория антропоэкологии .....	282
15.2. Генные механизмы гомеостаза.....	218		

<b>Глава XIX. Экологические основы паразитизма</b> .....	283
19.1. Паразитизм как форма экологических связей в природе, его виды .....	283
19.2. Паразиты и их характеристика .....	286
19.3. Хозяин паразита .....	287
19.4. Пути проникновения паразитов в организм хозяина .....	288
19.5 Взаимоотношения в системе паразит-хозяин. Паразитоценозы .....	290
19.6. Паразитарные болезни, их классификация .....	290
19.7. Учение о природной очаговости паразитарных заболеваний .....	292
<b>Глава XX. Медицинская протистология</b> .....	293
20.1. Протисты, их характеристика и классификация .....	293
20.2. Патогенные саркодовые человека .....	295
20.3. Патогенные жгутиковые человека .....	299
20.4. Патогенные споровики человека .....	303
20.5. Патогенные инфузории человека .....	312
<b>Глава XXI. Медицинская гельминтология</b> .....	316
21.1. Тип Плоские черви (Plathelminthes) .....	316
21.1.1. Сосальщики, патогенные для человека .....	318
21.1.2. Цестоды, патогенные для человека .....	325
21.2. Тип Круглые черви (Nemathelminthes) .....	335
21.2.1. Гельминты из класса Nematoda, паразитирующие у человека .....	337
<b>Глава XXII. Медицинская арахноэнтомология</b> .....	345
22.1. Класс Паукообразные (Arachnoidea) .....	346
22.1.1. Клещи – переносчики возбудителей трансмиссивных болезней .....	347
22.1.2. Клещи – паразиты кожи человека .....	350
22.2. Класс Насекомые (Insecta) .....	352
22.2.1. Отряд Таракановые (Blattoidea) .....	353
22.2.2. Отряд Вши (Anoplura) .....	353
22.2.3. Отряд Блохи (Phlebotomina) .....	355
22.2.4. Отряд Двукрылые (Diptera) .....	357
<b>Глава XXIII. Ядовитость живых организмов как экологический феномен</b> .....	360
23.1. Ядовитые грибы .....	361
23.2. Ядовитые растения .....	365
23.2.1. Ядовитые органы растений .....	366
23.2.2. Ядовитые вещества и механизмы их действия .....	367
23.2.3. Ядовитые водоросли .....	370
23.2.4. Ядовитые высшие растения .....	370
23.2.5. Рациональное использование и охрана ядовитых растений .....	378
23.3. Ядовитые животные .....	378

23.3.1. Характеристика животных ядов .....	380
23.3.2. Ядовитые кишечнополостные .....	382
22.3.3. Ядовитые моллюски .....	383
23.3.4. Ядовитые членистоногие .....	384
23.3.5. Ядовитые рыбы .....	387
23.3.6. Ядовитые земноводные .....	388
23.3.7. Ядовитые пресмыкающиеся .....	389
23.3.8. Охрана и использование ядовитых животных .....	392
Рекомендуемая литература .....	393

Учебное издание  
**Бекиш** Владислав Янович, **Бекиш** Вера Владимировна

**МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ И ОБЩАЯ ГЕНЕТИКА**  
*Учебник для студентов учреждений высшего образования  
по специальности «Стоматология»*  
Издание второе,  
исправленное и переработанное

Подписано в печать \_\_\_\_\_ Формат 60x84, 1/16. Бумага  
типографская № 2. Гарнитура Таймс. Усл. печ. листов \_\_\_\_.  
Тираж \_\_\_\_\_ экз. Заказ № \_\_\_\_ Уч.-изд. л. \_\_\_\_

Издатель и полиграфическое исполнение УО "Витебский  
государственный медицинский университет"  
ЛИ № 02330/453 от 13.12.2013 г.

пр. Фрунзе, 27. 210023, г. Витебск